ANTI-HBS UND HBSAG BEI TROPENREISENDEN

Helmut Witzigmann

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0063

Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. Lang

ANTI-HBS UND HBSAG BEI TROPENREISENDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Witzigmann
aus
Bischofswang
München 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Lang

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 4. 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Diese Arbeit wurde von Januar 1977 bis Oktober 1977 in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin des Fachbereichs Medizin der Universität München, durchgeführt.

Ich möchte besonders Herrn Prof.Dr.med. W. Lang und Herrn Dr.med. T. Löscher für ihre Unterstützung danken.

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
I. Einleitung	1
1. Virushepatitis	1
a) Geschichte	1
b) Formen und Häufigkeit	1
2. Hepatitis B	5
a) Virusantigene und entsprechende Antikörper	5
b) serologischer Verlauf	9
3. HBsAg und Anti-HBs	13
a) Bestimmungsmethoden	13
b) Epidemiologie	13
4. HBsAg und Anti-HBs bei Tropenreisenden	2o
II. Problemstellung und Zielsetzung	2o
III. Material und Methodik	22

./.

IV. Ergebnisse 27

1. HBsAg 27

2. Anti-HBs 29

2.1 Häufigkeit, Geschlechtsverteilung, klinische und laborchemische Befunde 29

2.2 Zusammenhang von Anti-HBs Häufigkeit, Alter und Tropenaufenthaltsdauer 3o

2.3 Zusammenhang zwischen Anti-HBs Häufigkeit und Tropenaufenthaltsdauer in verschiedenen Altersklassen 31

2.4 Anti-HBs Aktivitätsfaktor und Tropenaufenthaltsdauer 37

2.5 Anti-HBs Häufigkeit und Tropenaufenthaltsort 37

2.6 Anti-HBs Häufigkeit und Anti-HBs-Aktivitätsfaktor bei Hämophiliepatienten 38

3. Gleichzeitiges Vorkommen von HBsAg und Anti-HBs 38

4. HBsAg und Anti-HBs Persistenz 4o

./.

Inhaltsverzeichnis: Seite - 3 -

V. Diskussion 43

VI. Zusammenfassung 49

VII. Literaturverzeichnis 51

I. Einleitung

1. Virushepatitis

a) Geschichte

Bereits im 8. Jahrhundert wurde die Infektiosität der Hepatitis in einem Brief von Papst Zacharias an St. Bonifazius, Erzbischof von Mainz, beschrieben. Erst während des 2. Weltkrieges wurde endgültig geklärt, daß es verschiedene Formen der Hepatitis gibt, deren Virusätiologie man annahm. Die Entdeckung des sog. Australia-Antigens im Serum eines australischen Ureinwohners durch Blumberg 1961, die regelmäßige Übertragung der Hepatitis auf nichtmenschliche Primaten (14) und die Entdeckung eines Zusammenhangs zwischen dem Australia-Antigen und der Serumhepatitis durch Prince 1968 (59) hatten eine weitere Intensivierung der Hepatitisforschung zur Folge, die zu einer besseren Unterscheidung der verschiedenen Hepatitisformen und zur Identifizierung der Erreger der Hepatitis A und B führte.

b) Formen und Häufigkeit

Man unterscheidet heute 3 Formen der Virushepatitis (VH). Hepatitis A, Hepatitis B und Hepatitis "Nicht A-nicht B". In Tabelle 1 sind die Charakteristika dieser 3 Virushepatitiden einander gegenübergestellt. Bei der noch nicht näher präzisierbaren Hepatitis "Nicht A-nicht B",

2./

die in ihrem klinischem Verhalten der Hepatitis B ähnelt, handelt es sich möglicherweise um mehrere Hepatitisformen, die durch verschiedene Viren verursacht werden (15).
Die VH ist in allen Ländern eine der häufigsten meldepflichtigen Erkrankungen. In tropischen und subtropischen Ländern tritt sie häufiger auf als in Ländern mit gemäßigtem Klima (Tab. 2). Dies scheint jedoch weniger mit den klimatischen Verhältnissen als mit den unterschiedlichen hygienischen und sozialen Bedingungen in den verschiedenen Ländern zusammenzuhängen.

3./

Tabelle 1: Haupteigenschaften von Virushepatitis A, B und "Nicht A-nicht B" (16, 23)

Virushepatitis	A	B	"Nicht A- nicht B"
Erreger	Virus (HAV)	Virus (HBV)	Virus, (mehrere verschiedene Viren?)
Morphologie des Virus	kubisches Virus Parvo-oder Enterovirus ähnlich	Kern mit Außenhülle (Dane Teilchen)	kubisches Virus
Größe des Virus (elektronenmikroskopisch)	27 nm	42 - 45 nm	2o - 22 nm
Natürlicher Wirt	Mensch	Mensch	Mensch
Übertragung	überwiegend fäkal-oral	parenteral und fäkal-oral	parenteral und vermutlich fäkal-oral
Inkubationszeit	2 - 6 Wochen	8 - 35 Wochen	2 - 2o Wochen
Erkrankungsbeginn	abrupt, febril	schleichend, meist afebril	----
Verlauf	meist mild	oft prolongiert, schwer	schleichend, häufig chronischer Verlauf, Neigung zu Chronifizierung
Prädilektionsalter	Kinder und jugendliche Erwachsene	alle Altergruppen	----
Auftreten der Erkrankung	epidemisch	Einzelfälle; häufig nach Bluttransfusionen; Injektion von Blutprodukten; Gebrauch von nicht ausreichend sterilisierten Instrumenten; enger körperlicher Kontakt mit Virusträgern	Häufig nach Bluttransfusionen
Verhütung oder Abschwächung durch menschliches Immunglobulin	ja	nur bei ausreichendem anti-HBs Titer	fraglich
Immunität nach Infektion	keine Kreuzimmunität vorhanden	vorhanden für ca. 1 Jahr	----

4./

Tabelle 2: Hepatitiserkrankungen pro 1ooo Personen und Jahr

untersuchte epidemiologische Gruppe	Hepatitishäufigkeit pro 1ooo Personen und Jahr	Literatur-verzeichnis
deutsche Tropenausreisende	1,6	2o
Mitarbeiter auf Außenmontage im Landesinnern tropischer und subtropischer Länder, Siemens, 1964-1968	8,6	18
Deutsche Tropenreisende	11,9	2o
Tropenrückkehr aus Indien, Pakistan Westafrika Ostafrika Südamerika	 87 33 14 21	65
Senegal 1961 Israel 1965 Tschechoslowakei 1964 Kuba 1967	2,o2 o,84 2,93 1,41	49

5./

So zeigt sich beim Vergleich verschiedener Bevölkerungsgruppen innerhalb aller Länder eine Zunahme der Hepatitishäufigkeit mit abnehmendem hygienischen und sozialen Standard (11, 5o).

Bei deutschen Tropenreisenden findet man je nach dem Land und der beruflichen Tätigkeit im Durchschnitt eine 1o-fach höhere Morbidität als in der Bundesrepublik Deutschland (18, 2o, 65). Besonders häufig erkranken Tropenrückkehrer aus Indien, Bangladesh, Pakistan und Nepal (65). Ebenso wie in der Bundesrepublik zeigt sich auch bei den Tropenreisenden eine besonders hohe Morbidität bei den im Gesundheitsdienst tätigen Personen (18, 33, 65). Über die Häufigkeit der verschiedenen Formen liegen nur sehr begrenzte Informationen vor, da bis vor kurzem nur die Differenzierung der Hepatitis B möglich war und auch diese in vielen Ländern noch nicht allgemein durchgeführt wird. Methoden zur Differenzierung der Hepatitis A stehen erst seit kurzem zur Verfügung und werden nur in wenigen Zentren durchgeführt. Der Anteil der Hepatitis B bei 1oo unausgesuchten Hepatitisfällen im Raum München betrug 48 % (41). Bei allen Angaben ist jedoch zu berücksichtigen, daß bei weitem nicht alle aufgetretenen Hepatitisfälle gemeldet wurden.

2. Hepatitis B

a) Virusantigene und entsprechende Antikörper

Bei Patienten mit Hepatitis B lassen sich elektronenmikroskopisch 3 verschiedene Partikel im Serum darstellen: (Abb.1):

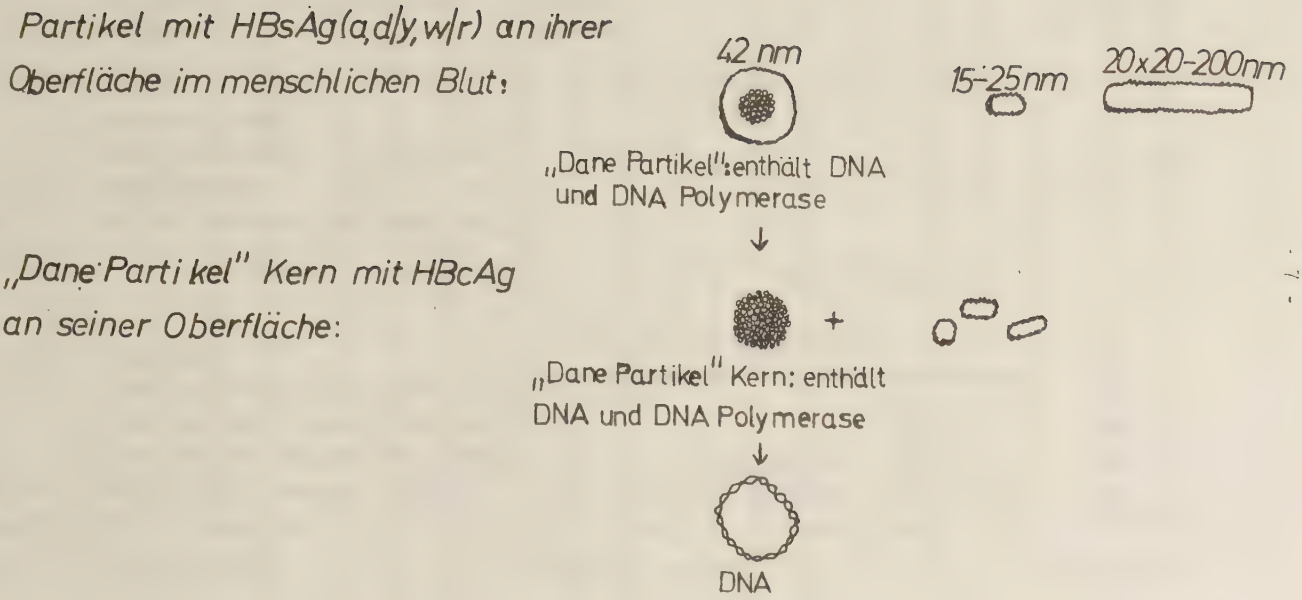
6./

1. Sphärische Partikel mit einem Durchmesser von 22 nm.
2. Tubuläre Formen mit einem Durchmesser von 22 nm und einer Länge von 200-400 nm.
3. Die sogenannten Dane Partikel, das sind sphärische Partikel mit doppelwandiger Hülle und etwa 42 nm Durchmesser. Letztere stellen wahrscheinlich das komplette Hepatitis B Virus (HBV) dar, während die übrigen Partikel für überschüssiges Hüllenmaterial gehalten werden (24, 35). Die antigenen Determinanten der sphärischen Partikel, der tubulären Formen und des Hüllenproteins der Dane Partikel entsprechen dem Australia-Antigen und werden heute allgemein als Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) bezeichnet. Dies kommt in mehreren serologisch unterscheidbaren Subtypen vor (Tab. 3), die wahrscheinlich verschiedene Erregerstämme des HBV repräsentieren (45, 74). Bei der geographischen Verteilung der Subtypen fand man eine Dominanz von adv in Nordostasien, von ayw in Indien und Westafrika und von adw in Ostafrika und Europa (54).
Der Kern der Dane Partikel, der DNA und DNA-Polymerase enthält, hat als spezifisches Oberflächenantigen das Hepatitis B core Antigen (HBcAg), (74) (Abb. 1, Tab. 3).

Von Magnius et al. wurde bei einem Teil der HBsAg-Träger ein weiteres Antigen, das sogenannte e-Antigen (HBeAg), beschrieben (42, 43, 74) (Tab. 3). Es ist noch ungeklärt, ob es sich dabei um einen Teil des HBV (Antigen der DNA Polymerase?) (45) oder um ein wirtsspezifisches Protein handelt (53), das

7./

Abb. 1



Schematische Zeichnung der morphologischen Partikel mit HBsAg an der Oberfläche im menschlichen Blut und der Bestandteile der Dane Partikel (45).

Tabelle 3: Antigene Determinanten des Hepatitis-B-Virus und entsprechende Antikörper (7, 34, 45, 71, 75)

Bezeichnung	Lokalisation	antigene Subtypen	Antikörper
HBsAg (surface Antigen)	an der Oberfläche der im Serum vorkommenden tubulären und sphärischen Partikel und der Hülle des Dane Partikels, im Zytoplasma von Leberzellen	a (a_1, a_2, a_3) = allgemeine Spezifität d/y w/r Kombinationsmöglichkeiten adw, adr ayw, ayr weiter wurden die antigenen Determinanten q,x,f,t,j,n und g beschrieben	Anti-HBs: Anti - a Anti - d Anti - y Anti - w Anti - r
HBcAg (core Antigen)	an der Oberfläche des Kernes der Dane Partikel an core Partikeln in infizierten Leberzellkernen		Anti-HBc
HBeAg	im Serum im Zyteplasma von Hepatozyten	HBeAg/1 HBeAg/2	Anti-HBe

als Reaktion auf den Kontakt mit dem HBV entsteht. Die verschiedenen Antigene können zur Bildung spezifischer Antikörper führen (Tab. 3).

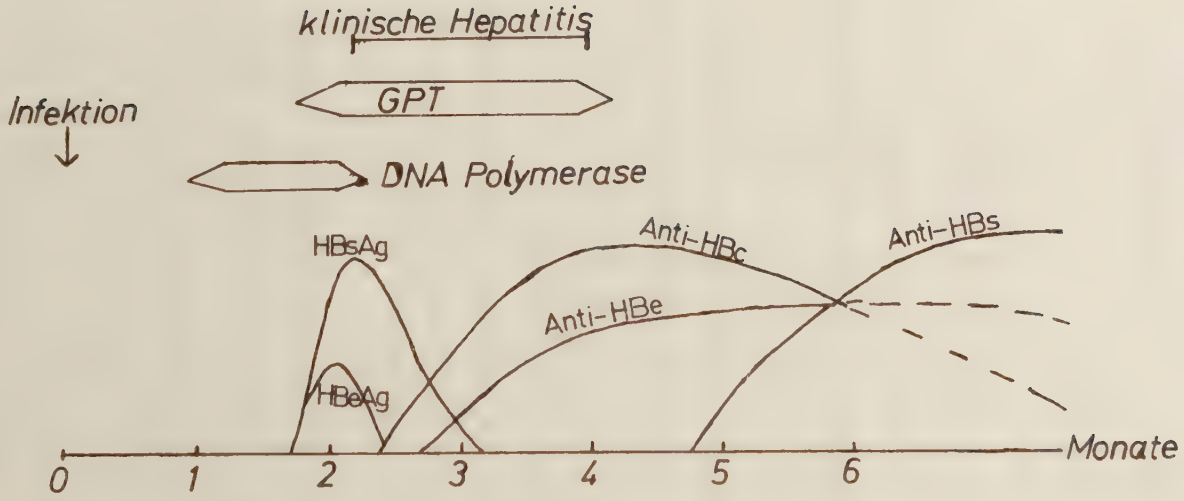
b) serologischer Verlauf

Bei einer Infektion mit dem HBV treten gegen Ende der Inkubationszeit, noch vor dem Beginn der klinischen Erscheinungen, HBsAg und HBeAg im Serum auf. (Abb. 2) HBcAg konnte nur gelegentlich im Serum nachgewiesen werden, da es hier normalerweise durch die Lipoproteinschale der Dane-Partikel maskiert ist. (4o). Dagegen wird es während der Virusreplikation regelmäßig im Leberzellkern gefunden und löst bereits kurz vor oder während des Auftretens klinischer Erscheinungen die Bildung von Anti-HBc aus. (13, 71) Das Anti-HBc im Serum sinkt nach 1/2 - 3 Jahren meist wieder auf sehr niedrige oder nicht mehr messbare Werte ab, während das Persistieren von hohen Anti-HBc Werten möglicherweise für andauernde Virusaktivität spricht (13). Außerdem dient der Nachweis von Anti-HBc zur Verbesserung der serologischen Diagnose der Hepatitis B (3o).

HBeAg ist regelmäßig zu Beginn einer Hepatitis B Infektion nachweisbar, ebenso in einem hohen Prozentsatz der chronischen HBsAg-positiven Hepatitiden, während es nur in einem geringen Prozentsatz bei klinisch unauffälligen HBsAg Trägern gefunden wird (13).

1o./

Abb. 2



Schema des serologischen und klinischen Verlaufes einer Hepatitis B Infektion (13, 45)

11./

HBeAg zeigt eine enge Korrelation mit der DNA-Polymeraseaktivität im Serum (35, 37), der Zahl der Dane Partikel (44, 53, 57, 72) und der HBsAg Menge im Serum (57, 72), dem Vorhandensein von HBcAg in Leberzellkernen (71) und den histologischen und biochemischen Zeichen einer Hepatitis (44, 55, 71). Das Vorhandensein von HBeAg und DNA Polymerase im Serum zusammen mit HBcAg in Leberzellkernen weist auf eine noch aktive Virushepatitis B hin und das Blut dieser Patienten ist mit großer Wahrscheinlichkeit infektiös (14). Das HBeAg scheint auch für die Prognose von HBsAg Trägern von Bedeutung zu sein (53, 67). Anti-HBe kann erst nach dem Verschwinden von HBeAg aus dem Serum auftreten und zeigt entweder eine noch akute oder eine bereits abgelaufene Hepatitis B Infektion an (Abb. 2). Bei HBsAg Trägern spricht es gegen eine Infektiosität des Serums und für eine günstige Prognose bei chronischer Hepatitis B (13).

Bei einem positiven HBeAg Befund muß differentialdiagnostisch folgende klinische Situationen in Betracht gezogen werden:

1. Inkubationsstadium einer Virushepatitis B
2. akute Hepatitis B
3. chronische Hepatitis oder Leberzirrhose als Folge einer Hepatitis B
4. chronische HBs-antigenämie ohne pathologische klinische und laborchemische Befunde.

Zur Abklärung sind weitere klinische, laborchemische und HBsAg Untersuchungen indiziert, wobei ein Ansteigen des HBsAg Aktivitätsfaktors (36), der ein Maß für die vorhandene Antigenmenge ist, für eine frische Infektion spricht. Unter den chronischen HBsAg

Trägern gibt es also sowohl gesunde als auch kranke Personen. Bei den gesunden HBsAg Trägern, die man in einem hohen Prozentsatz bei Dialyse-Patienten (33, 45) und bei Personen mit Down Syndrom (45)vorfindet, ist in der Anamnese oft keine akute Hepatitis oder nur eine milde anikterische Verlaufsform nachzuweisen. Als Ursache dieser symptomlosen, chronischen HBs-Antigenamie vermutet man einen spezifischen zellulären Immundefekt oder eine Immuntoleranz gegenüber dem HBsAg (17, 33, 52). Bei Urämikern ist zusätzlich eine allgemeine Immunabwehrschwäche vorhanden. Auch eine genetisch bedingte Anlage wird diskutiert (8, 60). Bei der chronischen HBsAg positiven Hepatitis werden als Ursache gestörte Antikörperbildung (19) und virusinduzierte Autoimmunreaktionen (46) angenommen. Anti-HBs tritt erst nach dem Verschwinden von HBsAg auf und ist spezifisch gegen die einzelnen Determinanten des entsprechenden HBsAg-Subtyps gerichtet (7) (Abb. 2). Da normalerweise stets Antikörper auch gegen die allen Subtypen gemeinsame Determinante "a" gebildet werden, besteht bei genügend hohem Anti-HBs Titer ein weitgehender Schutz gegen eine Reinfektion mit dem HBV jeglichen Subtyps(7). Bei den in der Literatur beschriebenen Fällen von gleichzeitigem Vorkommen von HBsAg und Anti-HBs handelt es sich einerseits stets um unterschiedliche Subtypen von HBsAg und Anti-HBs (7, 27, 34), andererseits konnten in keinem dieser Fälle Antikörper gegen die Determinante "a" gefunden werden (7). Man nimmt daher an, daß es sich hier um zwei verschiedene Infektionen mit unterschiedlichem HBsAg-Subtyp handelt, wobei die eine zu einer Toleranz, die andere zu einer Immunantwort führte (7, 27, 34).

13./

3. HBsAg und Anti-HBs

a) Bestimmungsmethoden

Zur Bestimmung von HBsAg und Anti-HBs werden verschiedene Methoden angewandt (Tab. 4). Die Komplementbindungsreaktion und die indirekte Hämagglutination haben zwar gegenüber der Immunodiffusion und der Überwanderungselektrophorese eine höhere Empfindlichkeit, sie sind jedoch mit stark unspezifischen Reaktionen belastet. Die verschiedenen Radioimmunoassayverfahren besitzen die größte Empfindlichkeit und haben eine sehr gute Spezifität. Sie sind damit allen anderen Methoden überlegen und eignen sich auch für die routinemäßige Anwendung. Die Ergebnisse der Untersuchungen von HBsAg und Anti-HBs mit verschiedenen Methoden lassen sich also nicht ohne weiteres vergleichen.

b) Epidemiologie

Unter den HBsAg positiven Personen findet man eine deutliche Häufung beim männlichen Geschlecht in allen Altersklassen, während beim Anti-HBs kein Geschlechtsunterschied festgestellt werden konnte (Tab. 5).

Mit dem Alter nimmt die Häufigkeit von HBsAg (45, 60, 62) und Anti-HBs (11, 21, 22, 36, 62, 66) zu. Bei HBsAg findet man einen Häufigkeitsgipfel im zweiten und dritten Dezennium (4, 5, 62). Danach kommt es mit zunehmendem Alter zu einem deutlichen Rückgang. Die Anti-HBs Häufigkeit steigt bis zum 5 - 6 Dezennium ständig an und erreicht dann einen Durchseuchungsgrad, der sich nicht mehr wesentlich ändert (11, 21, 22, 62, 66).

14./

Tabelle 4: Bestimmungsmethoden von HBsAg und Anti-HBs

Methode	Empfindlichkeit	Spezifität	Durchführung	Literaturverzeichnis
Immunodiffusion	gering	gut	einfach	37
Überwanderungselektrophorese	gering	gut	einfach	37
Komplementbindungsreaktion	gut	gering		28, 37, 38
indirekte (passive) Hämagglutination	gut	gering	einfach	12, 28
Radioimmunoassaytests				
Radioimmunoprazipitation	sehr hoch	sehr gut	einfach	12
Doppel-Antikörper Radioimmunoassay	sehr hoch	sehr hoch	einfach	28
Festphasenradioimmunoassay	sehr hoch	sehr hoch	einfach	1, 10, 28, 37, 38, 47

Tabelle 5: HBsAg und Anti-HBs Häufigkeit beim männlichen und weiblichen Geschlecht

	untersuchte Population	Methodik	Häufigkeit ♂	Häufigkeit ♀	Literaturverzeichnis
HBsAg	Einwohner Jerusalems	RIA	2,2 %	1,2 %	62
	U.S.A.: Anstalt für geistig Behinderte	ID	14,3 %	5,1 %	25
	Bewohner der Cook Islands	IEOP	6,5 %	3,o %	4
	Bevölkerung von Kenia	UEP	6,5 %	4,o %	5
Anti-HBs	Patienten der Mittelklasse eines Spitals in New York	RIP	14,9 %	14,9 %	11
	Tübinger Blutspender	IHA	8,o %	1o,6 %	21
	Einwohner Jerusalems	PHA	11,8 %	1o,6 %	62

RIA: Radioimmunoassay; ID: Immunodiffusion; IEOP: Immunoelektroosmophorese

RIP: Radioimmunopräzipitation; IHA: indirekte Hämagglutination

PHA: passive Hämagglutination; UEP: Überwanderungselektrophorese

Tabelle 6: HBsAg Häufigkeit bei verschiedenen epidemiologischen Gruppen

untersuchte epidemiologische Gruppe	Methodik	HBsAg (%)	Literatur verzeichnis
Untersuchung im Robert Koch Institut des Bundesgesundheitsamtes Berlin:			
gesunde Drogensüchtige	RIA	24,3 %	36
Hämodialysepatienten	RIA	9,2 %	36
Berliner Blutspender	RIA	2,09 %	37
Hämophilie-Patienten	ID, UEP	3.o %	26
USA: Blutspender	RIA	o,3 %	66
Ärzte	RIA	o,8 %	
Zahnärzte	RIA	1,7 %	
Durchschnitte bei gesunden Personen in			
Europa	ID,KE,KBR	o,34 % Streuung o,1-2,2%	61
Amerika	ID	o,16 %	
Australien-Ozeanische Inseln	ID	3,2 % o,8-2o%	
Afrika	ID,KE,KBR	9,5 %	
Asien	ID,IAHT	1,7 %	
isolierte Stämme in Nordkenia	CF	12,2 %	5o
Nordrhodesien	CF	8,7 %	
Nordliberia	CF	6,4 %	
gesunde Kontrollgruppe in			
Kenia		4,7 %	54
Indien		3,2 %	
Japan		2,7 %	
Papua Neu Guinea		18 %	
Bevölkerung in Kenia	UER	5,o %	5
israelische Schulkinder aus der			
untersten sozialen Schicht	CEP	2,3 %	51
Mittelschicht	CEP	1,7 %	
reiche Klasse	CEP	1,3 %	

Erklärungen der Abkürzungen, siehe Tab. 5; CF = KBR: Komplementbindungsrelation; CEP: Counterelektrophorese; KE: Kreuzelektrophorese; IAHT: Immun-Adhärenz-Hämagglutinationstechnik

17./

Tabelle 7: Anti-HBs Häufigkeit bei verschiedenen epidemiologischen Gruppen

untersuchte epidemiologische Gruppe	Methodik	Anti-HBs (%)	Literatur-verzeichnis
Untersuchung im Robert Koch Institut des Bundesgesundheitsamtes Berlin:			
Hepatitis A Patienten: Erwachsene	RIA	15,5 %	36
Kinder		4,6 %	
gesunde Drogensüchtige		50,8 %	
Hamodialysepatienten		53,5 %	
Tübinger Blutspender	IHA	6, %	21
Göttinger Normalbevölkerung		6,5 %	33
Hämophilie Patienten	IE,UEP	39,4 %	26
Klinikpersonal	RIA	38,0 %	7o
deutsche Tropenrückkehrer	IHA	14,4 %	2o
USA: Blutspender	RIA	4,1 %	66
Ärzte		15,2 %	
Zahnärzte		12,6 %	
USA: Patienten aus der unteren sozialen Schicht	RIP	37,4 %	11
Mittelschicht		14,9 %	
oberen sozialen Schicht		11,0 %	
gesunde Kontrollgruppen in Kenia		24 %	54
Indien		11,5 %	
Japan		18,4 %	
Papua Neu Guinea		43,0 %	
gesunde Blutspender in Jerusalem	RIA	19,0 %	63

Erklärungen der Abkürzungen siehe auch Tab. 5,

IHA: indirekte Hamagglutination

1ö./

Sowohl HBsAg als auch Anti-HBs treten bei schlechten sozialen und hygienischen Verhältnissen gehäuft auf (Tab. 6 und 7). Die HBsAg Häufigkeit kann dann bereits in der Kindheit sehr hoch sein und erreicht zum Teil schon im ersten Dezennium den Häufigkeitsgipfel (6o, 68). Man nimmt daher an, daß ein Großteil der erwachsenen, chronischen HBsAg Träger die Infektion bereits in der Kindheit durchgemacht hat und daß in einer Population die HBsAg Häufigkeit umso größer ist, je höher die Infektionsgefahr für die Kinder ist, was möglicherweise die hohe HBsAg Durchseuchung in bestimmten Gebieten verursacht (6o, 68). Beim Anti-HBs ist die Durchseuchung bei schlechten sozialen und hygienischen Verhältnissen ebenfalls bereits früher abgeschlossen (11). Bei der Normalbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland wurden mit der empfindlichsten Methode, dem Radioimmunoassay-Verfahren, in ca. 1-2 % HBsAg (37) und in ca. 1o-15 % Anti-HBs (36) festgestellt. Die in den Tabellen 6 und 7 aufgeführten HBsAg und Anti-HBs Häufigkeiten zeigen trotz der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden, Untersuchungsjahre und der verschiedenen Stichprobengrößen eine weit höhere Durchseuchung mit dem HBV in tropischen und subtropischen Ländern. Man findet jedoch auch dort erhebliche regionale Unterschiede bei vergleichbaren Populationen (54, 61). Bei Personen mit medizinischen Berufen und bei Patienten mit solchen Krankheiten, die eine hohe Infektionsgefährdung bedeuten, wie Dialysepatienten, Drogensüchtige, Hämophilen und anderen Patienten, die Bluttransfusionen erhielten, ist die Durchseuchung ebenfalls besonders hoch (Tab. 6 und 7).

19./

Als Übertragungsweg der Hepatitis B diskutiert man neben der bekannten direkten Inokulation von infiziertem Blut oder Blutprodukten, die perinatale Transmission (3), die Übertragung auf venerischem Weg (2), durch Mücken und andere blutsaugende Insekten (56), die fäkal-orale Transmission und nicht zuletzt die inapparente parenterale Infektion bei jedem engen körperlichen Kontakt (9, 31, 48). Im allgemeinen verbreitet sich die Hepatitis B auf diesen Wegen langsam und für die Infektionshäufigkeit sind enger körperlicher Kontakt, schlechte soziale und hygienische Verhältnisse und die klimatischen Bedingungen entscheidende Faktoren, was die hohe Durchseuchung mit dem HBV bei den meisten tropischen und subtropischen Populationen verständlich macht (11, 50).

Die wahre Durchseuchung mit dem Hepatitis B Virus ist jedoch höher als dies durch die HBsAg und Anti-HBs Häufigkeit ausgedrückt werden kann, da HBsAg meist nur für begrenzte Zeit nachweisbar ist und Anti-HBs einerseits nicht in jedem Fall bei einem Kontakt mit dem HBV gebildet wird (36) und andererseits nicht unbegrenzt persistiert (32, 36). Entscheidend für die Konzentration und die Persistenz von Anti-HBs scheint wiederholter Kontakt mit dem HBV zu sein (32, 36). Die bisher vorliegenden, Längsschnittuntersuchungen zur Persistenz des Anti-HBs erstrecken sich über maximal 5 Jahre. Dabei konnte bei keiner der untersuchten Personen ein Verschwinden von Anti-HBs festgestellt werden, jedoch konnten auch subklinische Reinfektionen innerhalb der Beobachtungszeit nicht ausgeschlossen werden (36).

2o./

4. HBsAg und Anti-HBs bei Tropenreisenden

Wie bereits ausgeführt, ist die Hepatitishäufigkeit in tropischen und subtropischen Ländern deutlich höher als in den gemäßigten Zonen. Auch bei Tropenreisenden liegt die Hepatitishäufigkeit weit über derjenigen ihres Heimatlandes. Bisher wurde vermutet, daß für diese Häufung in erster Linie die Hepatitis A verantwortlich sei, da dies durch deren Übertragungsmodus - als typische Schmierinfektion - am wahrscheinlichsten ist. Zudem konnte durch die Gammaglobulin Prophylaxe, die vor allem zur Prophylaxe der Hepatitis A beiträgt, die Hepatitis Häufigkeit bei Tropenreisenden deutlich gesenkt werden. Eine Hepatitis B Prophylaxe ist jedoch nur mit Hyperimmunglobulin möglich, das hohe Antikörperspiegel gegen die Hepatitis B Antigene enthält (16). Andrerseits spricht die in neueren Untersuchungen festgestellte hohe HBsAg und Anti-HBs Häufigkeit in den Tropen für eine erhöhte Infektionsgefährdung mit dem HBV auch bei Tropenreisenden. Da man bei der einheimischen Bevölkerung in den Tropen bereits bei Kindern eine hohe HBsAg Häufung findet und diese möglicherweise durch die perinatale Transmission mitverursucht wird, ist es jedoch fraglich, ob die Hepatitis B Gefährdung für den Tropenreisenden so hoch ist, wie die Durchseuchung der Einheimischen vermuten läßt.

II. Problemstellung und Zielsetzung

Bei der Untersuchung, wie groß der Anteil der Hepatitis B Fälle an der Gesamthepatitishäufigkeit bei Tropenreisenden ist, ergeben sich folgende Probleme:

21./

1. Die HBsAg Bestimmung zur Differenzierung der akuten Hepatitis B ist in den Tropen oft nicht möglich oder aufgrund der unterschiedlichen Bestimmungsmethoden nicht vergleichbar.

2. Das HBsAg kann bei der Rückkehr bereits negativ geworden sein oder noch nicht nachweisbar sein, so daß die HBsAg Häufigkeit bei Tropenreisenden nicht unbedingt mit der Durchseuchung korrelieren muß.

3. Infolge der zum Teil sehr langen Inkubationszeit der Hepatitis B wird eine nach der Rückkehr auftretende Virushepatitis nicht immer auf den Tropenaufenthalt bezogen.

Die Anti-HBs Häufigkeit geht der Durchseuchung mit HBV jedoch weitgehend parallel. Sie kann als indirektes Maß für die Häufigkeit eines Kontaktes mit dem HBV angesehen werden und zeigt die Gefährdung einer Infektion mit dem HBV an.
Von Frösner et al. (2o) wurde die Häufigkeit von Anti-HBs bei Tropenreisenden mit der indirekten Hämagglutination (IHA) untersucht, einer gegenüber dem Festphasenradioimmunotest (FPRIT) relativ unempfindlichen und vor allem unspezifischen Methode (Tab. 4). Dabei wurde eine positive Korrelation zwischen Anti-HBs Häufigkeit und Anfenthaltsdauer in tropischen Ländern gefunden, während die Anti-HBs Häufigkeit bei Reisen in subtropische Länder mit zunehmender Aufenthaltsdauer abnahm. Dies würde bedeuten, daß die Gefahr einer Hepatitis B Infektion in subtropischen Ländern geringer als in der BRD ist, was jedoch der gegenüber der BRD weit

22./

höheren Häufigkeit von Anti-HBs und HBsAg in den meisten subtropischen Ländern widerspricht (61). Zudem wurden in diesen Untersuchungen die gegenseitigen Zusammenhänge zwischen Anti-HBs Häufigkeit, Aufenthaltsdauer und Alter nicht berücksichtigt.

Zur Klärung der Frage, ob bei Tropenreisenden ein erhöhtes Risiko für eine Hepatitis B Infektion besteht, sollten bei allen Tropenreisenden, die sich zu einer Tropentauglichkeits- oder Tropenrückkehruntersuchung in der Abteilung einfanden,

1. die Häufigkeit von Anti-HBs und HBsAg mit einer möglichst empfindlichen und spezifischen Methode untersucht werden,
2. die anamnestischen Daten mittels eines Fragebogens dokumentiert werden,
3. die Ergebnisse der Anti-HBs und HBsAg Untersuchung mit diesen Daten verglichen werden, unter besonderer Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, Aufenthaltsdauer und Aufenthaltsort in den Tropen und
4. bei einer möglichst großen Zahl von Tropenreisende., bei denen Anti-HBs oder HBsAg vorhanden war, eine Nachuntersuchung zur Ermittlung der Persistenz von Anti-HBs und HBsAg durchgeführt werden.

III. Material und Methodik

Von Dezember 1975 bis Januar 1977 wurden bei 775 Personen, die sich in der Abteilung zu einer Tropentauglichkeits- oder Tropenrückkehruntersuchung eingefunden hatten, HBsAg und Anti-HBs bestimmt. Geschlecht, Alter, Gesamtdauer aller bisherigen Aufenthalte in den Tropen oder Subtropen und der Ort des letzten Auf-

enthaltes wurden zur Auswertung tabelliert.
Bei jeder Person mit positivem HBsAg- oder Anti-HBs-Befund wurden anhand eines Fragebogens (siehe S. 24) zusätzliche anamnestische Angaben, klinische Befunde und Laborwerte erfaßt. Zudem wurden diese Personen im September 1977 - soweit erreichbar - angeschrieben und zu einer Kontrolluntersuchung aufgefordert.
Bei 35 Hamophiliepatienten wurden ebenfalls HBsAg und Anti-HBs bestimmt.

Zum Nachweis von HBsAg und Anti-Hbs im Serum wurden der Ausria II-125- und der Ausab-Test der Firma Abbott verwendet. Beide Tests sind Festphasenradioimmunoassays in der Sandwichtechnik und werden nach dem gleichen Prinzip durchgeführt. Als feste Phase dienten Polypropylenkugeln mit 6,5 mm Durchmesser, an die beim Ausria II-125 Test Anti HBs und beim Ausab-Test HBsAg (Subtyp ad und ay) gebunden ist. 0,2 ml des zu untersuchenden Serums wurden mit je einer Polypropylenkugel für 16 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurde mittels einer Vakuumpumpe abgesaugt und mit destilliertem Wasser gewaschen. Zu jeder Probe wurden beim Ausria II-125 Test o,2 ml J ^{125} markiertes Anti-HBs, beim Ausab Test o,2 ml J ^{125} markiertes HBsAg hinzupipettiert. Anschließend erfolgte beim Ausria-II-125 Test eine Inkubation für 1 Stunde bei 45^{o}C im Wasserbad, beim Ausab Test für 4 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Absaugen der Lösung wurde nochmals mit destilliertem Wasser gewaschen.

Wenn im untersuchten Serum HBsAg bzw. Anti-HBs vorhanden war, lag nun ein an die Polypropylenkugel gebundenes Sandwich aus festphasengebundenen, nachzuweisenden und J ^{125} markierten Proteinen vor. (Abb.3

Fragebogen

Patient: Alter:

männlich: weiblich:

Ipm / Nr.

HBsAg:

Anti-HBs:

Anamnese:

1. Kein Auslandsaufenthalt:
2. Auslandsaufenthalt:
   a) wo:
   b) wielange:
   c) Zeitraum zwischen Rückkehr und Untersuchung:
   d) Aufenthaltsbedingungen:

Klinik:

1. Leberanamnese:
   a) Hepatitis: ja/nein
   b) momentane Beschwerden bezüglich Leber:

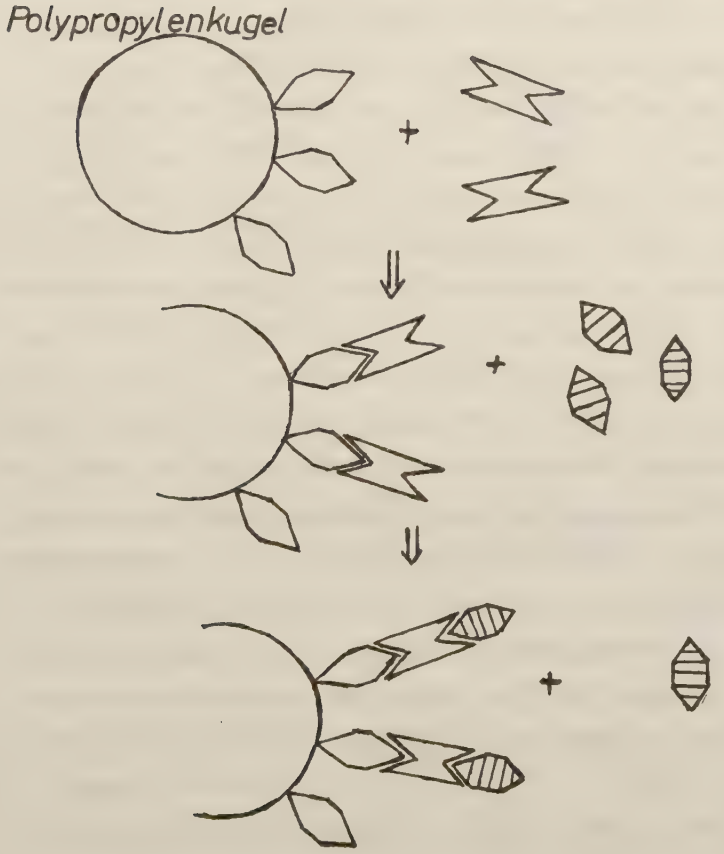
2. zusätzliche Erkrankung:

Labor:

1. GOT:
2. GPT:
3. γ-GT:
4. Bili:
5. Eiweiß
6. Elpho:
7. Leuko:
8. Diff. BB:
9. HB:
10. HbE:
11. Fette:
12. Ubg:
13. Stuhl:
14. Leberblindpunktion:
15. Sonstiges:

Abb. 3

	Ausab	Ausria II-125
◇	HBsAg(ad,ay)	Anti-HBs
⋈	Anti-HBs	HBsAg
◈	J^{125} HBsAg	J^{125} Anti-HBs



Schematische Darstellung des Festphasenradioimmunoassays in der Sandwichtechnik bei Bestimmung von Anti-HBs (Ausab) und HBsAg (Ausria II - 125) im Serum

26./

Die gebundene Aktivität jeder Probe wurde mit einem Gamma-Szintillations-Zähler (Model 111-B well Counter, Firma Abbott) für 1 Minute gemessen und in Impulsen pro Minute (Ipm) angegeben. Für jeden Testansatz wurden 7 negative und 3 positive Kontrollen mitgeführt. Als positiv galten Werte, die das 2,1-fache des Mittelwertes der negativen Kontrollen ($NC\bar{x}$) übersteigen (entsprechend 7 Standardabweichungen).

Da die gemessene Aktivität außer von der HBsAg bzw. Anti-HBs Menge auch von der Totalaktivität des Tracers abhängt und daher die Proben verschiedener Testansätze nicht direkt vergleichbar sind, wurde zur semiquantitativen Erfassung der HBsAg bzw. Anti-HBs Menge und zur besseren Vergleichbarkeit ein Aktivitätsfaktor als Quotient aus den gemessenen Impulsen pro Minute und dem Mittelwert der negativen Kontrollen gebildet ($\frac{Ipm}{NC\bar{x}}$). Als statistische Tests für die Auswertung wurden der Chi-Quadrat Test und der Wilcoxon-Test angewendet [18]. Der Chi-Quadrat Test diente bei dieser Studie zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier qualitativer oder klassierter quantitativer Merkmale mit k bzw. l Klassen. Als Prüfmaß diente der χ^2-Wert, der einer Verteilung mit (k-1) x (l-1) Freiheitsgraden folgt. Die kritischen Werte sind tabelliert. Der Wilcoxon-Test diente zum Vergleich zweier Mittelwerte aus unabhängigen Stichproben. Er setzt keine Normalverteilung voraus und wurde durch Verwendung von Rangzahlen durchgeführt. Als Prüfmaß diente der Quotient: $\frac{\hat{T}_1 - T_1}{\sigma_2} = K$. $\hat{T}_1$ ist die Summe der Rangzahlen einer Stichprobe, T_1 der dazugehörige Erwartungswert und σ_T^2 die Varianz. K ist dann standardnormalverteilt.

IV. Ergebnisse

1. HBsAg

Tab. 8: Häufigkeit und Geschlechtsverteilung von HBsAg

		HBsAg positiv/Gesamtzahl	%
Tropenreisende:	Dez.1975-Jan. 1977	2o/775	2,6
	Männer	17/553	3,1
	Frauen	3/222	1,4
Patienten:	Okt.1973-Jan. 1977	8o/45o9	1,8
	Männer	58/2858	2,o
	Frauen	22/1651	1,3
Hämophile		1/35	2,9

Bei 2o von 775 Tropenreisenden konnte HBsAg nachgewiesen werden (2,6%). Bei Männern war dieser Befund mehr als doppelt so häufig wie bei Frauen. Unter den Frauen befand sich eine wegen traumatischer Milzruptur splenektomierte, ansonsten jedoch gesunde HBsAg Trägerin mit einem hohen HBsAg Aktivitätsfaktor ($46\frac{Ipm}{NCx}$), bei der anamnestisch keine Hepatitis bekannt war.

Bei allen Patienten der Abteilung, die seit Oktober 1973 bis Januar 1977 auf HBsAg untersucht worden waren (45o9 Pat.) ergab sich in 1,8 % der Fälle (8o Pat.) ein positiver Befund. Auch hier bestand eine Häufung bei Männern.

Bei 35 gesondert untersuchten Hämophiliepatienten konnte

ein HBsAg positiver Befund festgestellt werden.

Tab. 9 zeigt die sonstigen Befunde bei allen HBsAg positiven Patienten.

Tab. 9: Befunde von 8o HBsAg positiven Patienten (Okt. 73 - Jan. 77)

		pos. Befund/Gesamtzahl		
klinisch und biochemisch gesunde HBsAg Träger		47/8o	59	
Hepatitis in der Anamnese		9/8o	11	
SGPT Erhöhung	2o - 5o U/l	29/8o	36	41
	> 5o U/l	4/8o	5	
akute oder chronische Hepatitis		16/8o	2o	

Tab. 1o: Durchschnittlicher HBsAg Aktivitätsfaktor ($\frac{Ipm}{NCx}$) bei 47 gesunden HBsAg Trägern und 16 Patienten mit akuter oder chronischer Hepatitis

	n	$\frac{Ipm}{NCx}$ (Streuung)	Wilcoxon-Rangtest
gesunde HBsAg Träger	47	23 (2,o - 54,5)	Prüfmaß: K = 2,3
Patienten mit akuter oder chronischer Hepatitis	16	38 (25 - 58,5)	kritischer Wert: C (α = o,o5, zweiseitiger Test) = 1,96

Bei den gesunden HBsAg Trägern (59%) (Tab. 9) lag der durchschnittliche HBsAg Aktivitätsfaktor als semiquantitatives Maß der HBsAg Menge deutlich niedriger als bei den Patienten mit akuter oder chronischer Hepatitis (Tab. 1o). Beim Wilcoxon-Rangtest ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden durchschnittlichen HBsAg Aktivitätsfaktoren feststellen.

29./

2. Anti-HBs

2.1 Häufigkeit, Geschlechtsverteilung, klinische und laborchemische Befunde

Bei 146 von 775 Tropenreisenden konnte Anti-HBs nachgewiesen werden (18,8 %), wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern vorhanden war (Tab. 11).

Tab. 11: Häufigkeit und Geschlechtsverteilung von Anti-HBs bei 775 Tropenreisenden

	Anti-HBs positiv/Gesamtzahl	%
Tropenreisende	146/775	18,8
Männer	1o3/553	18,6
Frauen	43/222	19,4

Tab. 12: Anti-HBs Häufigkeit bei 4o Tropenreisenden mit medizinischen Berufen im Vergleich zu allen 775 Tropenreisenden

	Anti-HBs positiv/Gesamtzahl	%	Chi-Quadrat Test
Tropenreisende	146/775	18,8	$\chi^2 = o,9$
Tropenreisende mit medizinischen Berufen	1o/4o	25	$\chi^2 (1;o,o5) = 3,81$

Tab. 13: klinische und laborchemische Befunde bei 146 Anti-HBs positiven Tropenreisenden und einer Kontrollgruppe von 146 Anti-HBs und HBsAg negativen Tropenreisenden

	Anti-HBs positiv positiver Befund/Gesamtzahl	%		Kontrollgruppe positiver Befund/Gesamtz.	%
akute oder chronische Hepatitis	8/146	5,5		2/146	1,4
Hepatitis in der Anamnese	28/146	19		15/146	1o,3
SGPT-Erhöhung:					
2o-5o U/l	33/146	22,6	26,7		
> 5o U/l	6/146	4,1			
Bilirubin-Erhöhung:					
1 mg %	8/146	5,5			

3o./

Bei Tropenreisenden mit medizinischen Berufen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anti-HBs Häufigkeit gegenüber der Gesamtzahl der Tropenreisenden festgestellt werden (Tab. 12).

Die Anti-HBs positiven Tropenreisenden zeigten eine deutliche Häufung von früher abgelaufenen Hepatitiden (19%) gegenüber einer Anti-HBs und HBsAg negativen Kontrollgruppe (1o,3 %). Auch der Anteil der Fälle mit akuter oder chronischer Hepatitis lag bei den Anti-HBs positiven Tropenreisenden (5,5 %) höher als bei der Anti-HBs und HBsAg negativen Kontrollgruppe (1,4 %), jedoch deutlich niedriger als bei den HBsAg Trägern (2o %) (Tab. 9 und 13).

2.2 Zusammenhang von Anti-HBs Häufigkeit, Alter und Tropenaufenthaltsdauer

Bei den 775 Tropenreisenden ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anti-HBs Häufigkeit und dem Alter sichern (Abb. 4).

Zwischen der Anti-HBs-Häufigkeit und der Aufenthaltsdauer ergab sich ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation. Besonders deutlich stieg die Zahl der Anti-HBs positiven Personen bei einer Tropenaufenthaltsdauer von mehr als 2 Jahren an (29 %) im Vergleich zu solchen Personen, die sich noch nie oder nur kurzfristig in den Tropen aufhielten (12,5 %) (Abb.5).

Gleichzeitig zeigten jedoch auch Aufenthaltsdauer und Alter der 775 Tropenreisenden einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

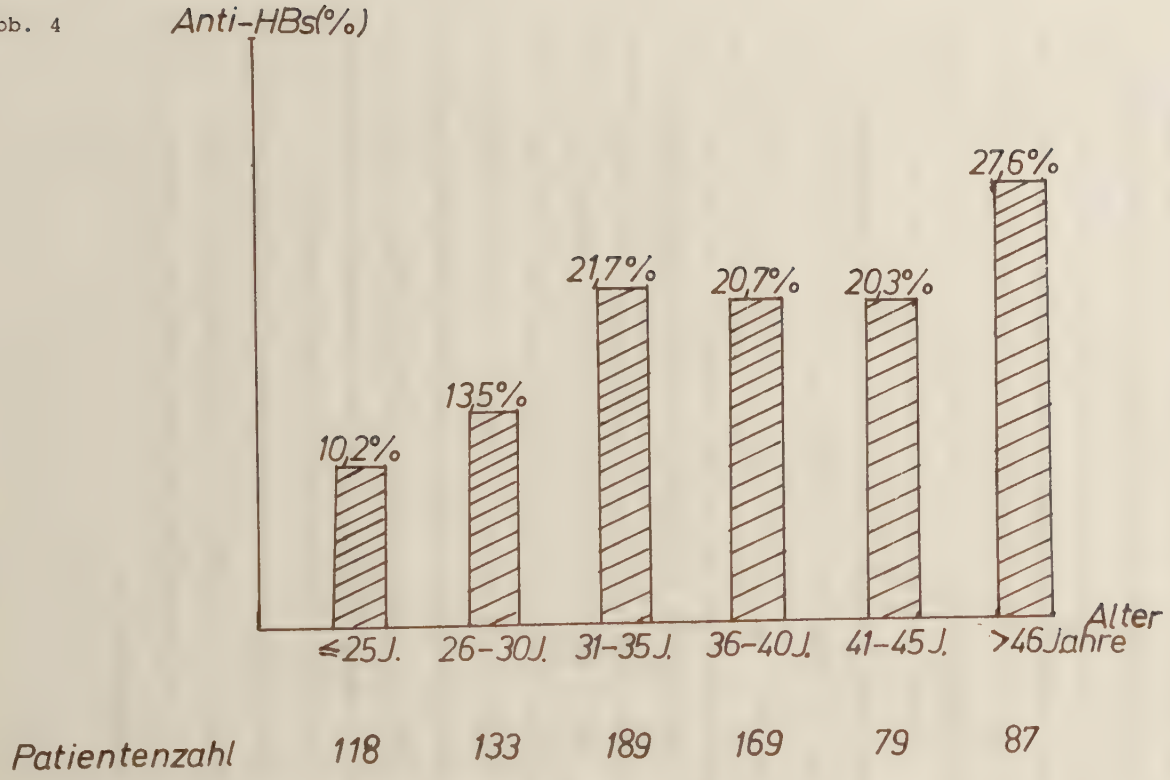
In den Altersgruppen ≤ 25 und 26 - 3o Jahre hielten sich relativ viele noch nie oder weniger als ein halbes Jahr in den Tropen auf, während sich bei den über 4o jährigen Personen einerseits relativ viele mit einer Tropenaufenthaltsdauer von mehr als 2 Jahren, andrerseits auch relativ viele sogenannte Kurzurlauber mit weniger als einem halben Jahr Aufenthaltsdauer feststellen ließen (Abb. 6).

2.3 Zusammenhang zwischen Anti-HB Haufigkeit und Tropenaufenthaltsdauer in verschiedenen Altersklassen

Um nachzuprüfen, inwieweit die positive Korrelation zwischen Tropenaufenthaltsdauer und Anti-HBs Häufigkeit auf einer erhöhten Infektionsrate in tropischen und subtropischen Ländern oder auf der allgemein höheren Durchseuchung mit dem Alter beruht, wurde die Beziehung zwischen Aufenthaltsdauer und Anti-HBs Häufigkeit in verschiedenen Altersklassen getrennt untersucht. Die Ergebnisse der Tab. 14 zeigen, daß die statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen der Tropenaufenthaltsdauer und der Anti-HBs Häufigkeit vor allem für Tropenreisende bis zum vierzigsten Lebensjahr gilt. Danach ist keine positive Korrelation mehr gegeben. Die relativ hohe Anti-HBs Haufigkeit (14,5%) in der Gruppe der bis zu 3o Jahre alten Personen ohne Tropenaufenthalt (siehe Tab. 14) dürfte durch das überdurchschnittlich häufige Vorkommen von Hepatitisfällen in dieser Gruppe bedingt sein.

32./

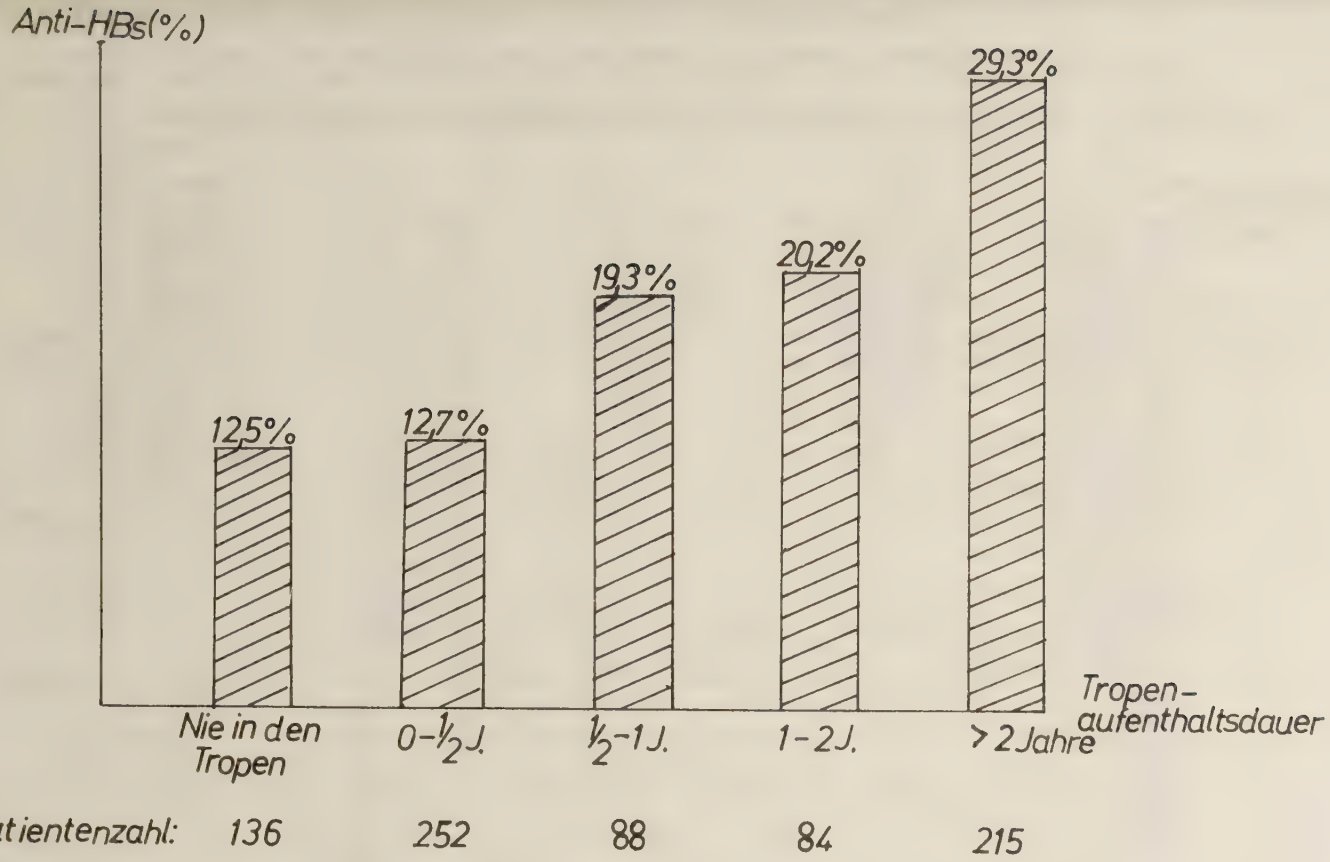
Abb. 4



Anti-HBs Häufigkeit in Abhängigkeit vom Alter bei 775 Tropenreisenden

X^2- Test: positive Korrelation zwischen Alter und Anti HBs Häufigkeit

$X^2 = 14,1$; $X^2 (5; 0,05) = 11,1$

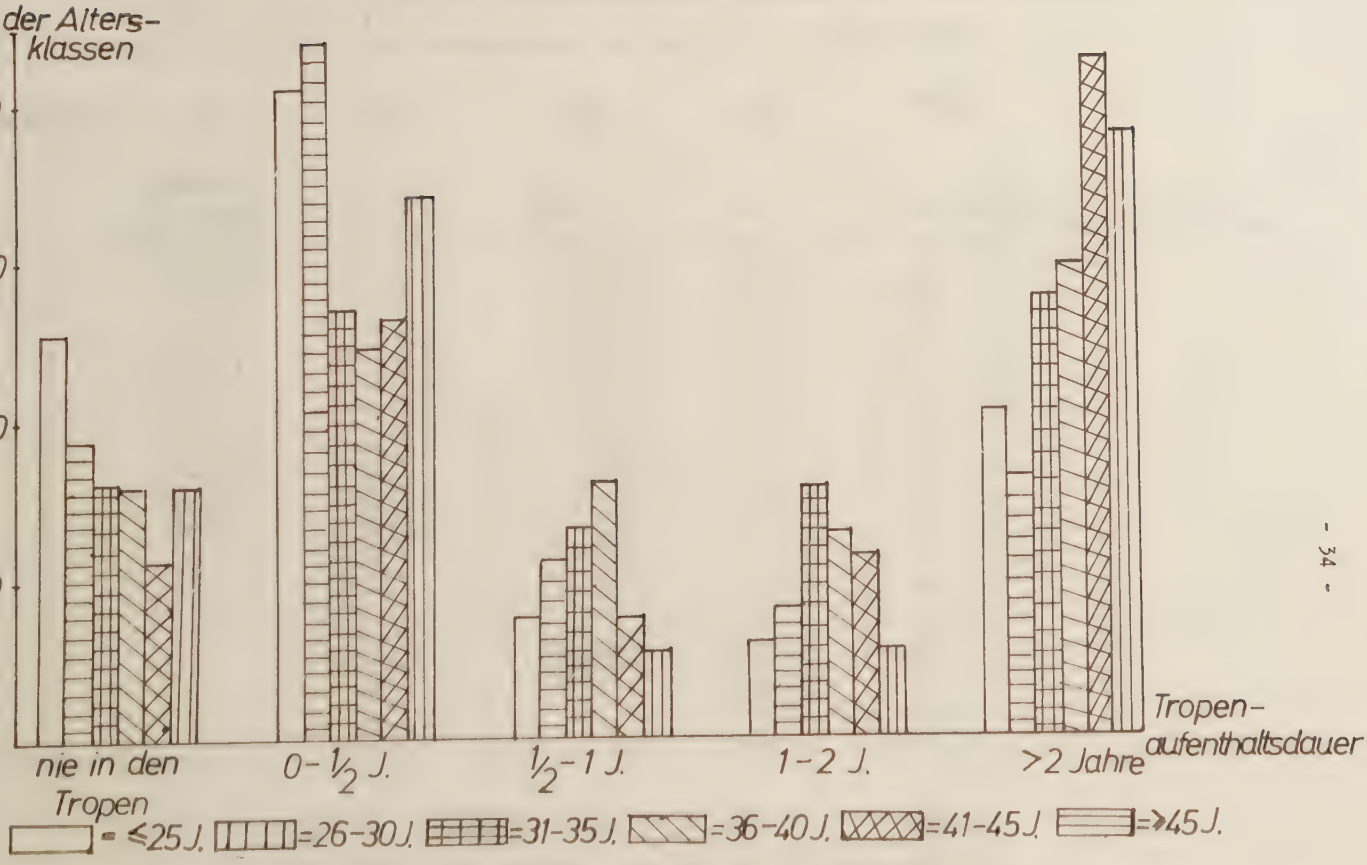


Anti-HBs Häufigkeit und Tropenaufenthaltsdauer bei 775 Tropenreisenden,

χ^2-Test: positive Korrelation zwischen Anti-HBs Häufigkeit und Tropenaufenthaltsdauer

$\chi^2 = 25,3$; $\chi^2 (4; 0,05) = 9,5$

Abb. 6



Prozentuale Verteilung der Altersklassen nach unterschiedlicher Tropenaufenthaltsdauer

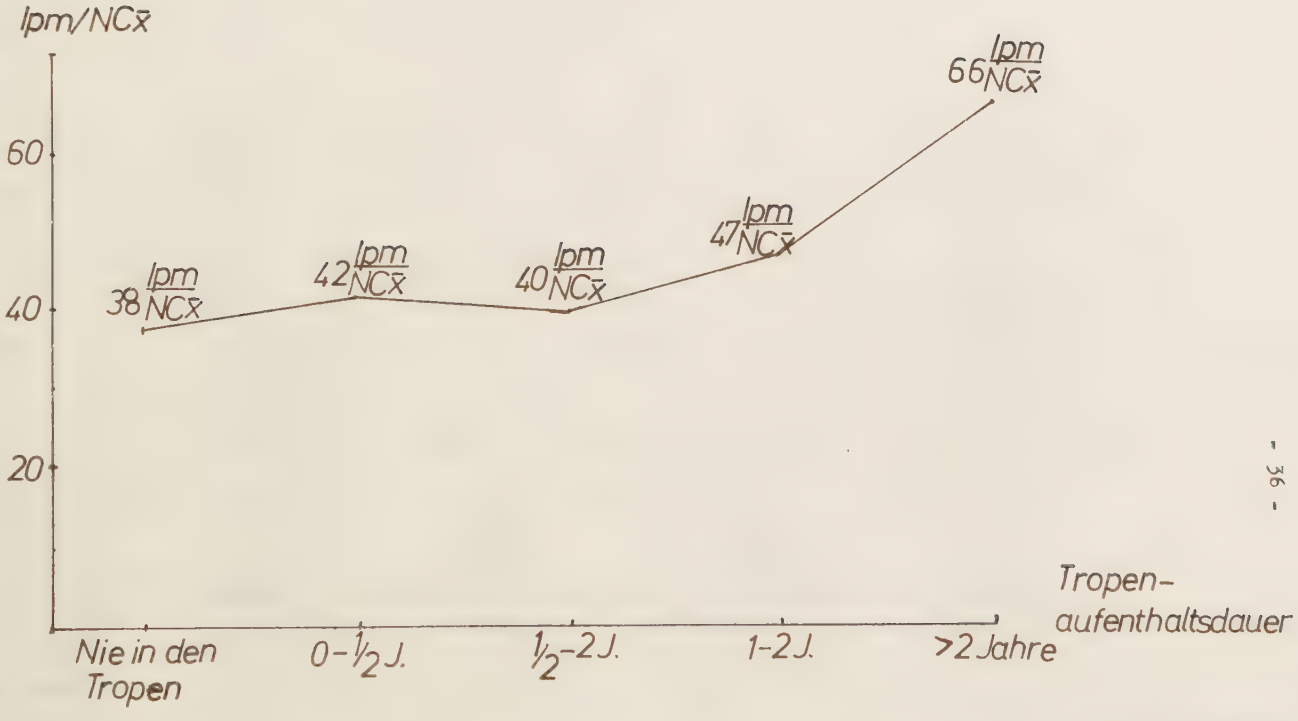
χ^2-Test: positive Korrelation zwischen Alter und Tropenaufenthaltsdauer

χ^2 = 58,63; $\chi^2(29; 0,95)$ = 31,4

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Anti-HBs Häufigkeit und Tropenaufenthaltsdauer in verschiedenen Altersklassen (Anti-HBs Häufigkeit in %)

Altersgruppen \ Tropenaufenthaltsdauer	nie in den Tropen	≤ 1/2 Jahr	1/2-1 Jahr	1-2 Jahre	> 2 Jahre	Chi-Quadrat Test
≤ 3o Jahre	14,5 %	2,8 %	12,5 %	11,1 %	3o,4 %	χ^2 = 23,94
	(8/35)	(3/1o8)	(3/24)	(3/24)	(14/46)	χ^2 (4; o,o5) = 9,5
31 - 4o Jahre	12,1 %	17,2 %	18,9 %	21,2 %	31,34 %	χ^2 = 1o,2
	(7/58)	(16/93)	(1o/53)	(11/52)	(32/1o2)	χ^2 (4; o,o5) = 9,5
≥ 41 Jahre	8,7 %	25,5 %	36,4 %	28,6 %	25,4 %	χ^2 = 4,o1
	(2/23)	(13/51)	(4/11)	(4/14)	(17/67)	χ^2 (4; o,o5) = 9,5

Abb. 7



Anti-HBs Aktivitätsfaktor ($\frac{\text{lpm}}{\text{NC}\bar{x}}$) und Tropenaufenthaltsdauer bei 146 Anti-HBs positiven Tropenreisenden

2.4 Anti-HBs Aktivitätsfaktor und Tropenaufenthaltsdauer

Abb. 7 zeigt den durchschnittlichen Aktivitätsfaktor der Anti-HBs positiven Tropenreisenden bei unterschiedlicher Tropenaufenthaltsdauer. Bei längeren Tropenreisen ergab sich ein Anstieg des durchschnittlichen Aktivitätsfaktors auf fast das doppelte gegenüber dem von Anti-HBs positiven Personen, die nie oder nur kurz in den Tropen waren.

2.5 Tabelle 15: Anti-HBs Häufigkeit und Tropenaufenthaltsort bei 775 Tropenreisenden

Tropenaufenthaltsort	Anti-HBs positiv/Gesamtzahl		%	
Europa und Nordamerika	22/161		13,7	
Mittel- und Südamerika	15/96		15,6	
Vorderer Orient	21/117		17,9	
Mittlerer Osten	15/42		35,7	
davon in Indien		14/37		37,8
Fernost	15/74		2o,3	
Afrika	42/216		19,4	
mehrere Kontinente	16/69		23,2	
alle Tropenreisende	146/775		18,8	

38./

2.6 Tabelle 16: Anti-HBs Häufigkeit und Anti-HBs Aktivitätsfaktor bei 35 gesondert untersuchten Hämophiliepatienten

	Anti-HBs positiv/Gesamtzahl	%	durchschnittlicher Anti-HBs Aktivitätsfaktor
Hämophiliepatienten	24/35	68,6	62 $\frac{Ipm}{NC\ \bar{x}}$
Männer	2o/27	74,1	
Frauen	4/8	5o	

3. Gleichzeitiges Vorkommen von HBsAg und Anti-HBs

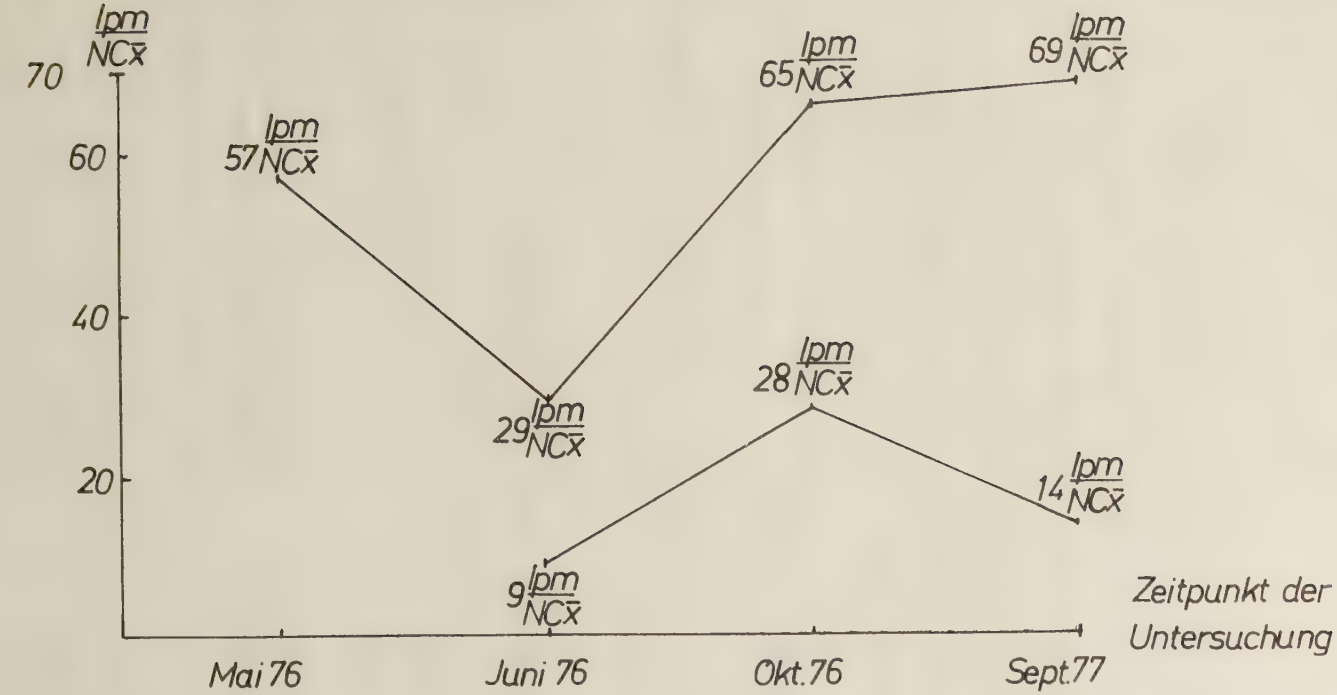
Unter den 775 Tropenreisenden befanden sich 8 Personen (1 %), bei denen gleichzeitig HBsAg und Anti-HBs im Serum nachzuweisen war.

Tabelle 17: Durchschnittlicher HBsAg- und Anti-HBs Aktivitätsfaktor bei 8 HBsAg und Anti-HBs positiven Personen im Vergleich zu dem der Gesamtpatienten

	mittlerer Aktivitätsfaktor ($\frac{Ipm}{NC\bar{x}}$)	
	HBsAg	Anti-HBs
Gesamtpatienten	3o,5 (8o Pat.) (73-77)	46,6 (146 Pat.)
Patienten mit HBsAg und Anti-HBs	33,3 (8 Pat.)	6 (8 Pat.)

39./

Abb. 8



Verlauf der serologischen Befunde bei einem HBsAg und Anti-HBs positivem Patienten

Bei diesen Personen fiel auf, daß der durchschnittliche Aktivitätsfaktor des HBsAg im selben Bereich wie bei den 8o HBsAg positiven Patienten lag, während der durchschnittliche Anti-HBs Aktivitätsfaktor weit unter dem der 146 Anti-HBs positiven Tropenreisenden war. Bei einer Wiederholungsbestimmung (nach 1o-28 Monaten) von HBsAg und Anti-HBs bei 7 dieser 8 Patienten, konnte bei allen wiederum HBsAg nachgewiesen werden, Anti-HBs jedoch nur noch bei einem Patient, dessen serologische Befunde in Abb. 8 dargestellt sind.

4. HBsAg und Anti-HBs Persistenz

Bei 62 der 146 Anti-HBs positiven Tropenreisenden konnte nach einem Intervall von 6-28 Monaten eine Wiederholungsuntersuchung auf Anti-HBs und HBsAg durchgeführt werden. Bis auf die in Kapitel IV, 3 erwähnten Personen mit gleichzeitigem Vorkommen von HBsAg und Anti-HBs waren alle Untersuchten auch bei der Wiederholungsbestimmung HBsAg negativ. Tab. 18 zeigt die Persistenzrate von Anti-HBs nach verschiedenen Zeitintervallen.

Tabelle 18: Anti-HBs Peristenz bei 62 Anti-HBs positiven Tropenreisenden

Zeitintervall zwischen erstem Anti-HBs positivem Befund und Wiederholungsbestimmung	Anti-HBs positiv auch bei Wiederholungsbestimmung / Gesamtzahl	%
6 - 9 Monate	9/12	75
1o - 13 Monate	9/17	52,9
14 - 17 Monate	9/11	81,1
18 - 2o Monate	8/12	66,6
2o - 28 Monate	8/1o	8o

Innerhalb des untersuchten Zeitintervalls (6-28 Monate) konnte keine wesentliche Änderung der Anti-HBs Persistenzrate festgestellt werden. Insbesondere ergab sich keine Abnahme der Persistenzrate mit zunehmendem Abstand zwischen Erst- und Wiederholungsuntersuchung. Bei den 19 Personen, die Anti-HBs negativ wurden, lag der durchschnittliche Anti-HBs Aktivitätsfaktor der Erstuntersuchung deutlich niedriger als bei den 43 auch in der Wiederholungsuntersuchung Anti-HBs positiven Personen (Tab. 19). Umgekehrt ließ sich ein Anstieg der Anti-HBs Persistenzrate mit zunehmendem Anti-HBs Aktivitätsfaktor bei der Erstuntersuchung feststellen. (Tab. 2o)

Tabelle 19: Durchschnittlicher Anti-HBs Aktivitätsfaktor der Erstuntersuchung bei Personen mit und ohne Anti-HBs Persistenz

	n	durchschnittlicher Aktivitätsfaktor ($\frac{Ipm}{NC\bar{x}}$)	Streuung ($\frac{Ipm}{NC\bar{x}}$)
mit Anti-HBs Persistenz	43	69,3	2,1 - 17o
ohne Anti-HBs Persistenz	19	9,1	2,2 - 63,1

42./

Tabelle 2o: Anti-HBs Persistenzrate in Abhängigkeit vom Anti-HBs Aktivitätsfaktor bei der Erstuntersuchung

Anti-HBs Aktivitäts-faktor $(\frac{Ipm}{NC\bar{x}})$	Anti-HBs Persistenz / Gesamtzahl	%
2,1 - 5	4/16	25
5 - 15	8/13	61,5
15 - 8o	9/11	81,8
> 8o	22/22	1oo

Bei 12 HBsAg positiven und Anti-HBs negativen Personen konnte ebenfalls eine Wiederholungsbestimmung von HBsAg und Anti-HBs durchgeführt werden. Nach einem Intervall von 18-3o Monaten war bei 5 Patienten kein HBsAg mehr nachweisbar.

43./

V. Diskussion

Die bei 4509 Patienten von Oktober 1973 bis Januar 1977 gefundene HBsAg Inzidenz von 1,8 % liegt im Bereich der in Europa und Nordamerika gefundenen Werte (Tab. 6). Dagegen befindet sich die bei den 775 Tropenreisenden festgestellte HBsAg Häufigkeit von 2,6 % bereits im oberen Grenzbereich dieser Werte. Dies ist durch die höhere Infektionsgefahrdung in den Tropen bedingt. Andrerseits liegt die HBsAg-Inzidenz in den Tropen meist weit höher, wofür in erster Linie die nur vorübergehende Exposition der Reisenden und die besonders hohe Infektionsgefährdung der einheimischen Bevölkerung in der Kindheit (68) verantwortlich sind.

Über die HBsAg Häufigkeit bei Hämophiliepatienten kann keine Aussage gemacht werden, da die Fallzahl zu gering ist.

Sowohl bei den Patienten 1973 - 1977 wie bei den Tropenreisenden fand sich eine nahezu übereinstimmend in der Literatur beschriebene (Tab. 5) Häufung von HBsAg beim männlichen Geschlecht, deren Ursache noch unklar ist (25). Ca. die Hälfte der HBsAg positiven Personen war klinisch und laborchemisch gesund; ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren gefunden (73). Bei den übrigen HBsAg-Trägern waren die Serumtransaminasen mehr oder weniger stark erhöht, wobei von diesen wiederum ca. die Hälfte eine akute oder chronische Hepatitis, die andere Hälfte jedoch keinen pathologischen Histologie-Befund zeigte.

Da HBsAg in 14 von insgesamt 19 Fällen auch bei einer Wiederholungsuntersuchung nach mehr als 1o Monaten nachweisbar war, handelt es sich bei diesen Patienten vermutlich um eine persistierende Anti-

genämie. Mit dem als mögliche Ursache diskutiertem zellulärem Immundefekt (17, 33, 52) bestand nur bei der erwähnten, splenektomierten Patientin ein offensichtlicher Zusammenhang.
Der im Durchschnitt weit höhere HBsAg Aktivitätsfaktor bei Patienten mit akuter oder chronischer Virus-Hepatitis gegenüber dem bei gesunden HBsAg-Trägern ist wohl auf die starke Virusvermehrung bei den Patienten mit aktiver Hepatitis zurückzuführen.

Die Anti-HBs Häufigkeit von 18,8 % bei den 775 Tropenreisenden liegt deutlich über der in vergleichbaren Untersuchungen festgestellten Inzidenz in Mitteleuropa und Nordamerika (Tab. 7). Dies spricht für ein erhöhtes Infektionsrisiko bei vorübergehenden Aufenthalten in Ländern mit einer hohen Morbidität der HB-Infektion.
Ein Unterschied in der Anti-HBs Häufigkeit bei Tropenreisenden mit medizinischen Berufen gegenüber der Anti-HBs Durchseuchungsrate bei allen Tropenreisenden ließ sich statistisch nicht sichern (Tab. 12). Auch ergab sich kein Unterschied der Anti-HBs Häufigkeit zwischen den Geschlechtern. Daher kann nicht, wie die Häufung von HBsAg-Trägern beim männlichen Geschlecht vermuten ließe, auf eine höhere Infektionsrate bei Männern geschlossen werden.
Die von Frösner et al. bei deutschen Tropenrückkehrern gefundene Anti-HBs Durchseuchung von 14,4 % (Tab. 7) entspricht in etwa der hier gefundenen Durchseuchungsrate, wenn man die geringere Empfindlichkeit des dort verwendeten Hamagglutinationstestes berücksichtigt (28). Sowohl von Frösner et al. (2o) als auch bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tropenreisenden (Abb. 5) wurde eine zunehmende Anti-HBs Durchseuchung bei längerer Tropenaufenthalts-

45./

dauer festgestellt. Allerdings war dieser Zusammenhang nur bei Reisenden bis zu ca. 4o Jahren statistisch abzusichern (Tab. 14). Daher scheint bei älteren Personen eine Tropenreise die bereits vorhandene hohe Anti-HBs Durchseuchung (Abb. 4) nicht mehr wesentlich zu beeinflussen (Tab. 14). So lag die Anti-HBs Häufigkeit bei einer Tropenaufenthaltsdauer von mehr als 2 Jahren mit 29,3 % (Abb. 5) im Bereich der bei den über 45-jährigen Personen gefundenen Durchseuchungsrate (Abb. 4). Auch in vielen tropischen Gebieten wurden bei der einheimischen Bevölkerung ähnliche Anti-HBs Durchseuchungsraten festgestellt (Tab. 7). Weiter zeigt die Zunahme des Anti-HBs Aktivitätsfaktors mit zunehmender Tropenaufenthaltsdauer (Abb. 7), daß auch die Durchseuchungsintensität infolge wiederholter Antigeneinwirkung mit zunehmender Aufenthaltsdauer ansteigt. In diesem Zusammenhang müßten auch die unterschiedlichen Aufenthaltsbedingungen und eine evtl. γ-Globulin Prophylaxe der Tropenreisenden berücksichtigt werden, was jedoch in dieser Arbeit nicht möglich war.

Als Beispiel für die Bedeutung von wiederholter Antigen-Einwirkung für die Anti-HBs Häufigkeit und die Anti-HBs Konzentration im Serum sind die Befunde von 35 mit Bluttransfusionen behandelten Hämophilen zu erwähnen. Diese zeigen eine hohe Anti-HBs Häufigkeit (78,6 %) und einen sehr hohen durchschnittlichen Anti-HBs Aktivitätsfaktor $(62\frac{Ipm}{NCx})$, der sich im Bereich von dem der Tropenreisenden mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 2 Jahren befindet (Tab. 16) (Abb. 5).

Die von Frösner et al. (2o) gefundene geringere Anti-HBs-Durchseuchung bei Rückkehrern aus den Subtropen als bei Rückkehrern aus tropischen Gebieten konnte hier nicht bestätigt werden (Tab. 15).

Die auffallend hohe Anti-HBs Durchseuchung der Indien-Reisenden entspricht der hohen allgemeinen Hepatitishäufigkeit bei Tropenrückkehrern aus Indien (Tab. 2). Die HBsAg und Anti-HBs Häufigkeit bei der Bevölkerung Indiens liegt jedoch nicht über der anderer tropischer und subtropischer Länder (Tab. 6 und 7). Diese Diskrepanz kann nicht dadurch erklärt werden, daß sich unter den hier untersuchten Indienreisenden vor allem Personen mit besonderer parenteraler Expositionsgefährdung wie z.B. Drogensüchtige befinden. Es handelt sich nämlich hier wie bei allen in dieser Untersuchung erfaßten Tropenreisenden nicht um Touristen, sondern fast ausschließlich um beruflich in den Tropen tätigen Personen bzw. deren Angehörige. Auch eine parenterale Exposition durch Injektionen anläßlich einer ärztlichen Behandlung in den Tropen kann vernachläßigt werden, da dies nur in wenigen Einzelfällen stattfand. Ob bei den Indienreisenden besonders schlechte hygienische Verhältnisse vorlagen, kann nicht ausgeschlossen werden, da die Aufenthaltsbedingungen in dieser Untersuchung nicht erfaßt wurden.

Möglicherweise muß in diesem Zusammenhang bei Tropenreisenden eine unterschiedliche Häufigkeit anderer Übertragungsmodi wie z. B. auch eine regional unterschiedliche Stechmückendichte diskutiert werden. Die klimatischen Bedingungen scheinen für die Infektionsgefahrdung keine wesentliche Rolle zu spielen, da die Durchseuchungsraten von Reisenden in die Subtropen und Tropen ähnlich sind. Vielmehr scheint es lokale Endemiegebiete zu geben, da in bestimmten Gegenden mit identischen klimatischen, sozialen und hygienischen Verhältnissen große Unterschiede in der Anti-HBs Häufigkeit vorliegen können (Tab. 7). Über eine möglicherweise unterschiedliche Kontagiosität oder Immunreaktivität der verschiedenen Hepatitis B-Subtypen liegen keine größeren Untersuchungen vor.

Ein entscheidender Faktor für die Anti-HBs Persistenz scheint die Höhe der Anti-HBs Menge im Serum zu sein. Dafür spricht die zunehmende Anti-HBs Persistenzrate bei höherem Anti-HBs Aktivitätsfaktor (Tab. 2o) und der höhere durchschnittliche Anti-HBs Aktivitätsfaktor bei Personen mit persistierendem Anti-HBs gegenüber dem bei Patienten, deren Anti-HBs negativ wurde (Tab. 19).

Nach den in der Literatur beschriebenen Fällen von gleichzeitigem Vorkommen von HBs Antigen und Anti-HBs (7, 27, 34) müßte es sich auch bei den 8 Patienten mit HBs-Antigen und Anti-HBs um zwei verschiedene Infektionen von unterschiedlichem Subtyp handeln. Die niedrigen Anti-HBs Aktivitätsfaktoren kann man sich damit erklären, daß bei diesen Patienten keine Antikörper gegen die allen Subtypen gemeinsame Antigenkomponente "a" gebildet wurden (27, 34). Bei einer Wiederholungsbestimmung von HBs Antigen und Anti-HBs bei 7 dieser 8 Patienten persistierte das HBsAg bei allen, während das Anti-HBs nur noch in einem Fall nachzuweisen war. Warum die eine Infektion zu einer Immuntoleranz, die andere zu einer Immunantwort führte, ist ungeklärt.

Die Ergebnisse dieser epidemiologischen Studie lassen folgende Aussagen zu:

1. Ca. bis zum 4. Dezennium besteht vor allem bei längeren Aufenthalten in tropischen und subtropischen Ländern ein erhöhtes Risiko sich mit dem HBV zu infizieren.

2. Die Infektionsgefahr mit dem HBV ist in tropischen und subtropischen Gebieten ähnlich. In Indien ist sie besonders hoch.

3. Die Anti-HBs Durchseuchung ist im Durchschnitt im 5. Dezennium beendet.

4. Beim HBsAg findet man eine deutliche Häufung beim männlichen Geschlecht, während beim Anti-HBs kein Geschlechterunterschied vorliegt.

5. Ungefähr 5o % der HBsAg positiven Personen sind gesunde, chronische HBsAg Träger.

6. Die Anti-HBs-Persistenz hängt eng mit der Anti-HBs-Konzentration im Serum zusammen.

7. Für Hämophilie-Patienten besteht ein sehr hohes Infektionsrisiko mit dem HBV.

VI. Zusammenfassung

Bei 775 Tropenreisenden wurden mit Hilfe der Pestphagen-Radioimmuno-Technik (PRIT) Bestimmungen des Hepatitis B surface-Antigens (HBsAg) und der Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs) durchgeführt.

Bei 2o Tropenreisenden (2,6 %) war HBsAg nachzuweisen gegenüber einer Vergleichsgruppe von 45o9 Patienten, bei denen HBsAg in 8o Fällen (1,8 %) vorlag. Bei beiden Gruppen ergab sich eine Häufung bei Männern. Bei ca. der Hälfte der HBsAg-positiven Personen handelte es sich um ansonsten gesunde chronische Antigenträger.

Bei 146 Tropenreisenden (18,8 %) konnte Anti-HBs nachgewiesen werden. Dabei ergab sich kein Geschlechtsunterschied.
Häufigkeit und Quantität der Antikörper nehmen mit der Dauer des Tropenaufenthaltes zu. So fanden sich bei 215 Personen, die mehr als 2 Jahre in den Tropen waren in 29,3 % Antikörper gegenüber 12,5 % bzw. 12,7 % bei Personen, die nie oder nur kurzfristig in tropischen Ländern waren.
Allerdings kommt es unabhängig von der Tropenaufenthaltsdauer zu einer Zunahme der Anti-HBs Häufigkeit mit dem Alter. Da sich andrerseits bei Personen mit langer Tropenaufenthaltsdauer ein höheres Durchschnittsalter ergab, wurde der Zusammenhang zwischen Anti-HBs-Häufigkeit und Tropenaufenthaltsdauer in verschiedenen Altersklassen getrennt untersucht. Dabei zeigt sich, daß der Einfluß der Tropenaufenthaltsdauer auf die Durchseuchungsrate mit zunehmendem Alter abnimmt und ab dem fünften Dezennium kein statistisch signifikanter Zusammenhang mehr abzusichern ist.
Auch die Höhe des Antikörperspiegels korreliert mit der Dauer des Tropenaufenthaltes. Nach mehr als zweijahrigem Aufenthalt steigen die Durchschnittswerte auf ca. das Doppelte gegenüber Anti-HBs positiven

5o./

Personen, die nie in den Tropen waren und liegen dann etwa so hoch wie bei einer Vergleichsgruppe von 35 hämophilen mit rezidivierendem HBsAg-Kontakt und einem besonders hohen Durchseuchungsgrad (68,5).

Zwischen Personen, die sich in tropischen oder subtropischen Gebieten aufhielten, ergab sich kein wesentlicher Unterschied in der Anti-HBs-Häufigkeit. Bei Indienreisenden fiel jedoch eine besonders hohe Durchseuchungsrate auf.

Bei 62 Anti-HBs positiven Personen konnte nach 6 bis 29 Monaten eine Wiederholungsuntersuchung durchgeführt werden. Dabei waren ursprünglich niedrige Antikörperspiegel meist nicht mehr nachweisbar, während Personen mit hohen Antikörperspiegeln bei der Erstuntersuchung diese in den meisten Fällen auch bei der Wiederholungsuntersuchung zeigten.

Gleichzeitiges Vorkommen von HBsAg und Anti-HBs konnte nur bei 8 Personen festgestellt werden, wobei die Antikörperspiegel relativ niedrig waren. Anläßlich einer Wiederholungsuntersuchung bei 7 dieser 8 Personen konnte Anti-HBs nur noch bei einer nachgewiesen werden, während HBsAg bei allen persistierte.

Die Untersuchungen zeigen, daß bei Reisen in tropische und subtropische Länder besonders bis zum 4. Dezennium und bei längerem Aufenthalt, ein erhöhtes Risiko besteht, sich mit dem Hepatitis B Virus zu infizieren.

Literaturverzeichnis

1) Richard D. AACH, Joe W. GRISHAM and Charles W. PARKER:
A radioimmunoassay for detection of Australia antigen and anti-Australia antigen antibodies.
CHINAL RESEARCH 18: 618, October, 197o

2) Erwin ADAM, F. Blaine HOLLINGER, Joseph L. MELNICK, Alvaro DUEÑAS and William P. RAWLS: Typ B hepatitis antigen and antibody among prostitutes and nuns: A study of possible venereal transmission.
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 129, No. 3, March 1974: 317 - 321

3) ANDERSON, K.E., STEVENS, C.E., TSUEI, J.J., LEE, W.C., SUN, S. C., BEASLEY, R.P.: Hepatitis B antigen in infants born to mothers with chronic hepatitis B antigenemia in Taiwan.
AM. J. DIS. CHILD., 1975 v. 129, No. 12, 1389 - 1392.

4) F. J. AUSTIN, T. MAGUIRE and J. A. R. MILES:
The occurrence of hepatitis B antigen and antibody in some population groups in the southwest pacific region.
THE AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE, Vol. 23, No. 3, 489 - 494

5) Antonia BAGSHAWE and Titus N. NGANDA
Hepatitis B antigen in a rural community in Kenya.
Transactions of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene, Vol. 67, No. 5, 1973, 663 - 67o

6) Lewellys F. BARKER, MD; Michael R. PETERSON, MD; N. Raphael SHULMAN, MD; and Roderick MURRAY, MD:
Antibody responses in viral hepatitis, type B.
Jama, Feb. 26, 1973, Vol. 223, No. 9, 1005 - 1008

52./

7) Robin BISWAS, Wolfram GERLICH, Andreas SCHOBER und Rainer THOMSSEN: Bestimmung der Antikörper gegen Subtypen des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg).
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 235, 31o - 315 (1976)

8) B. S. BLUMBERG, J. S. FRIEDLAENDER, Anita WOODSIDE, A. I. SUTNICK and W. T. LONDON:
Hepatitis and Australia antigen: autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans.
Proc. N.A.S., Vol. 62, 1969, 11o8 - 1115

9) Manfred BRODERSEN, Manfred WIRTH, Karl Heinz KLEIN and Shahla STEGMANN: Radioimmunologische Untersuchungen über die HBsAg-Ausscheidung in Speichel und Schweiß.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 235, 316 - 319 (1976)

1o) R. BÜTLER, Ph. C. FREI, M. FREY-WETTSTEIN, P. J. GROB, U. KRECH, P.H. LAMBERT: Evaluation eines Radioimmunoassays für Reihenuntersuchungen auf Hepatitis-B-Antigen bei Blutspendern.
Schweiz. med. Wschr. 1o4, 1316 - 1321 (1974)

11) Charles C. CHERUBIN, Robert H. PURCELL, Jerrold J. LANDER, Thomas McGINN, Lawrence A. CONE: Acquisition of antibody to hepatitis B antigen in three socioeconomically different medical populations.
THE LANCET, July 22, 1972,149 - 151

12) John A. COLLER, Irving MILLMAN, Theresa C. HALBHERR and Baruch S. BLUMBERG: Radioimmunoprecipitation assay for Australia antigen, antibody and antigen-antibody complexes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138: 249 - 257, No. 1, October 1971

53./

13) F. DEINHARDT: Rundschreiben des Max von Pettenkofer-Instituts für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universitat, München 1977

14) F. DEINHARDT: Hepatitis in primates.
Advanc. Virus Res. 2o (1976), 113-157

15) F. DEINHARDT: Vortrag auf dem Symposium der dt. Gesellschaft für Infektiologie, März 1977, Schloß Reisensburg.

16) F. DEINHARDT: Die Hepatitis: Ein internationales Problem.
München, med. Wschr. 118 (1976), Nr. 35, 1o85 - 1o92

17) M. DESAULES, P. C. FREI, J. LIBANSKA and B. WUILLERET:
Lack of leukocyte migration inhibition by hepatitis B antigen and normal nonspecific immunoreactivity in asymptomatic carriers.
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 134, No. 5, November 1976, 5o5 - 5o9

18) H. J. DIESFELD: Hepatitisinfektionen beim Aufenthalt in tropischen und subtropischen Entwicklungsländern und ihre Beurteilung durch die Unfallversicherungsträger.
Med. Klin. 69 (1974), 1634 - 1638 (Nr. 4o)

19) A.L.W.F. EDDLESTON, Roger WILLIAMS: Inadequate antibody response to HBAg or suppressor T-cell defect in development of active chronic hepatitis.
THE LANCET, December 28, 1974, 1543-1545

2o) G.G. FRÖSNER, W. SCHMID, R. SCHÜZ, W. RÖLLINGHOFF, W. HÖFLER und H.J. GERTH: Häufigkeit von Anti-HBs bei Tropenrückkehrern.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 235, 289 - 294 (1976)

54./

21) G.G. FRÖSNER, U. SUGG, W. SCHNEIDER, H. J. GERTH:
Hepatitis-B-Antikörper bei Blutspendern im südwestdeutschen Raum.
Münch. med. Wschr. 117 (1975), Nr. 3, 81 - 82

22) G. G.FRÖSNER, Holger M. BUCHHOLZ and Hans-Joachim GERTH:
Prevalence of hepatitis B antibody in prostitutes.
AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 1o2: 241-25o, 1975

23) P. GEDIGK und H. BECHTELSHEIMER: Leber, 513-541, in:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, Herausgegeben von M. Eder und P. Gedigk, 1974,
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1974

24) W. GERLICH, C. GAUHL und G. MAY: Trennung der morphologischen Typen von Hepatitis B-Antigen.
Zbl. Bakt. Hyg.,I. Abt. Orig. A 232, 189 - 198 (1975)

25) Morris GOODMANN, Ph. D., Robert L. WAINRIGHT, B.S.,
Homer F. WEIR, M.D., and John C. GALL, Jr., M.D.:
A sex difference in the carrier state of Australia (hepatitis associated) antigen.
PEDIATRICS, Vol. 48, No. 6, Dezember 1971, 9o7 - 913

26) H.H. HELLWEGE: Australia-Antigen (HBAg) und Hepatitis im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 122, 893 - 899 (1974)

27) G. HESS , W. ARNOLD, W. KOESTERS, R. BINNS, P.H. HUTTEROTH, K.H. MEYER zum BÜSCHENFELDE: Simultaneous presence of HBsAg and Anti-HBs in the serum of different subtypes (serological and immunofluorescent studies)
Z. Immun.-Forsch. Vol. 153, 143 - 151 (1977)

55./

28) F. Blaine HOLLINGER, Vance VARNDAM and Gordon R. DREESMANN: Assay of Australia antigen and antibody employing double-antibody and solid-phase radioimmunoassay techniques and comparison with the passive hemagglutination methods: J. Immunol. 107: 1099 - 1111, Nr. 4, October, 1971

29) Prof.Dr.med. Herbert IMMICH: Chiquadrat-Test. in: Medizinische Statistik, Hrsg. Prof.Dr.med. Herbert IMMICH, 1974, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York

30) Gilbert R. IRWIN, Richard G. ALLEN, Herbert G. SEGAL, Alfred M. ALLEN, J. Robert PUTNAK, Hubert G. CANNON and Franklin H. TOP, Jr.: Serodiagnosis of Hepatitis B virus infection by antibody to core antigen. THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 136, No. 1, July 1977, 31 - 36

31) Gilbert R. IRWIN, MD; Alfred M. ALLEN, MD; William H. BANCROFT, MD; Jerome J. KARWACKI; Robert H. PINKERTON; Philip K. RUSSELL, MD: Hepatitis B antigen and antibody: occurence in families of asymptomatic HBAg carriers. Jama, March 4, 1974, Vol. 227, Nr. 9, 1042-1043

32) Gilbert R. IRWIN, Alfred M. ALLEN, Herbert E. SEGAL, Milton WILLHIGHT, Hubert CANNON and Franklin H. TOP, Jr.: Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, May 1976, Vol. 3, Nr. 5, 465 - 468

33) U. JUNGE: Hepatitis auf Dialysestationen: Münch. med. Wschr. 118 (1976), Nr. 21, 675 - 678

34) W. KÜSTERS, G. HESS, A. SCHWARZBECK and L. WAGNER: Gleichzeitiges Vorkommen von HBsAg und Anti-HBs verschiedener Subtypen beim gleichen Patienten. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 235, 304 - 309 (1976)

56./

35) Saul KRUGMAN, Richard G. BIRD and Arie J. ZUCKERMAN:
Characterization of MS-2 (hepatitis B) serum by electron microscopy.
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 13o, Nr. 4, October 1974, 416 - 418

36) W. LANGE, J. APODACA und H. KÖHLER:
Antikörper gegen Hepatitis B (surface) - Antigen bei Hepatitispatienten und anderen epidemiologisch interessanten Bevölkerungsgruppen.
Zbl. Bakt. Hyg.,I. Abt. Orig. A. 232, 199 - 212 (1975)

37) W. LANGE, H. KÖHLER und J. APODACA:
Der Radioimmunoassay in der soliden Phase zum Nachweis von Hepatitis-B-Antigen bei Blutspendern und Hepatitispatienten.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 226, 443-454 (1974)

38) W. LANGE, H. KÖHLER und J.APODACA:
Der Ausab-Test, ein Radioimmunoassay in der soliden Phase zum Nachweis von Antikörpern gegen Hepatitis B (surface) - Antigen (Anti-HBsAg)
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 229, 423 - 428 (1974)

39) W. LANGE, Lacy R. OVERBY, Jürgen WERNER, Hartwich KÖHLER and Jesus APODACA:
Antigenic subgroups of hepatitis B (surface) Antigen in Berlin (West) and their epidemiological aspects.
ZBl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig A 233, 1-7 (1975)

4o) Ch. LAVERDANT, H. I. A. Bégin:
Die Virushepatitis, Tempo Medical,Nr. 5, November 1977, 6-11

41) R.G.A. LIEBERMEISTER:
Hepatitis-B- Antigen bei Virushepatitis in München.
Med. Klin. 69 (1974), 12o2 - 12o7

57./

42) Lars O. MAGNIUS and J. Åke ESKMARK: New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the le Bouvier determinants.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Vol. 1o9, Nr. 5, November 1972, 1o17 - 1o21

43) Lars O. MAGNIUS,MD; Annika LINDHOLM, MD; Per LUNDIN, MD; Sten IWARSON, MD:
A new antigen - antibody system.
Jama, Jan. 27, 1975, Vol. 231, No. 4, 356 - 359

44) James E. MAYNARD, David H. BARETT, Bert L. MURPHY, Daniel W. BRADLEY, Kenneth R. BERQUIST, and Thomas R. BENDER:
Relation of e antigen to hepatitis B virus infection in an area of hyperendemicity.
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 133, No. 3, March 1976, 339 - 342

45) Joseph L. MELNICK, Gordon R. DREESMAN, and F. Blaine HOLLINGER:
Approaching the control of viral hepatitis type B.
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 133, No. 2, Februar 1976, 21o - 229

46) K.H. MEYER zum Büschenfelde:
Immunpathologische Probleme chronischer Lebererkrankungen
Therapiewoche 26, 7878 - 7891 (1976)

47) Jonathan P. MILLER and Bryan G. MORDECAI:
Evoluation of a solid-phase radioimmunoassay technique for the detection of hepatitis associated antigen
J. Nucl. Med. 13: 454, No. 6, June 1972

48) William E. MITCH, MD; Jack R. WANDS, MD; Willie C. MADDREY, MD:
Hepatitis B Transmission in a family.
Jama, March 4, 1974, Vol. 227, No. 9, 1o43

58./

49) James W. MOSLEY, Mildred A. KENDRICK:
Hepatitis as a world problem.
Bull. N.Y. Acad. Med., Vol. 45, No. 2, February 1969, 143 - 166

5o) L. MUTANDA and Maurice A. MUFSON:
Hepatitis B antigenemia in remote tribes of northern Kenya, northern Liberia and northern Rhodesia:
The JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 13o, No. 4, October 1974, 4o6 - 4o8

51) L. NAGAN, B. MORAG, S. BAR-SHANY, N. EGOZ and D. BRACHOTT:
A study of hepatitis B antigen carriers among schoolchildren in Netanya, Israel.
AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 1o4: 263 - 271, 1976

52) J.O. NIELSON, V. REINICKE, O. DIETRICHSON, V. ANDERSEN, M. THOMSEN and E. ANDERSEN:
Immunological studies of Australia antigen carriers with and without liver diseases.
Clin. exp. Immunol (1973) 15, 9 - 16

53) J.O. NIELSON, O. DIETRICHSON, E. JUHL:
Incidence and meaning of "e" determinant among hepatitis-B-antigen positive patients with acute and chronic liver diseases.
THE LANCET, October 19, 1974, 913 - 915

54) K. NISHIOKA, A.G. LEVIN, & M.J. SIMONS:
Hepatitis B antigen, antigen subtypes and hepatitis B antibody in normal subjects and patients with liver disease
BULL. WORLD HEALTH ORGAN., Vol. 52, 1975, 293 - 3oo

55) Erik NORDENFELT and Margareta ANDRÉN-SANDBERG:
Dane particle-associatet DNA polymerase and e antigen: relation to chronic hepatitis among carriers of hepatitis B surface antigen.
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 134, No. 1, July 1976, 85 - 88

56) George PAPAEVANGELOU and Tzenny KOURLA-KRISTINOU:
Role of mosquitoes in transmission of hepatitis B virus infection.
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 13o, No. 1, July 1974, 78 - 8o

57) Robert P. PERRILLO, Lawrence D. GELB, Wilbert H. MILLIGAN III, Wanda WELLINGHOFF, and Richard D. AACH:
Discordant e antigen, DNA polymerase activity, and Dane particle responses in two patients representing an index case-contact case pair with hepatitis B virus infection.
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 136, No. 1, July 1977, 117 - 121

58) Fr. PESENDORFER et al.:
zur Diagnostik der B-Virus Hepatitis, Selecta 5o, 13. Dez. 1976, 48o8 - 4812

59) PRINCE, A.M.: An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 6o (1968), 814 - 821

6o) Sompone PUNYAGUPTA, Lloyd C. OLSON, Udon HARINASUTA, Kriengkrai AKARAWONG and Wandee VARAWIDHYA:
The epidemiology of hepatitis B antigen in a high prevalence area.
AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, Vol. 97, No. 5, 1972, 349 - 354.

61) M. RÖLLINGHOFF, E. SCHÄFER, W. RÖLLINGHOFF:
Unterschiedliches Vorkommen von Australia-antigen und Serumhepatitisinfektiosität in tropischen und nicht-tropischen Ländern.
Med. Klin. 67 (1972), Nr. 15, 535 - 539

62) S. Gerald SANDLER, Krapendra NATH and Yoram BIGER:
Seroepidemiology of hepatitis B virus in Israel.
AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, Vol. 1o6, No. 1, 1977 76 - 82

6o./

63) S. Gerald SANDLER, Daniel SHOUVAL (Steigbügel), Mira MARCUS & Marcel ELIAKIM: Typ B and non-B viral hepatitis in Jerusalem.
Bull. World Health Organ., Vol. 54, 1976, 193 - 197

64) W. SCHOBER, R. THOMSSEN und U. KABOTH:
Serologische Subtypen des Hepatitis-B-Antigens (Australia-Antigen).
DMW, Nr. 42, 2o October 1972, Jahrgang 97, 1579-1583

65) R. SCHÜTZ, W. MEYER-GLAUNER:
Häufigkeit der Virushepatitis bei Tropenreisenden
Münch. med. Wschr. 118 (1976) Nr. 35, 1o93 - 1o96

66) J.L. SMITH, J. E. MAYNARD, K.R. BERQUIST, J.L. DOTO, H.M. WEBSTER, M.J. SHELLER:
Comparative risk of hepatitis B among Physicians and Dentists.
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 133, No. 6, June 1976, 7o5 - 7o6

67) SUMMERSKILL, W. H. J. et al.:
Hepatitis-Prognose: Düster mit e-Antigen.
Selecta 2, 1o. Jan. 1977, 83

68) Wolf SZMUNESS, Alfred M. PRINCE:
The epidemiology of serum hepatitis (SH) infections: a controlled study in two closed institutions.
THE AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, Vol. 94, No. 6, 1971, 585 - 595

69) Wolf SZMUNESS, Alfred M. PRINCE, Georg F. ETLING, and Rubin PICK: Development and distribution of hemagglutinating antibody against the hepatitis B antigen in institutionalized populations.
THE JOURNAL of INFECTIOUS DISEASES, Vol.126, No. 5, 1972,Nov. 498 - 506

70) G. THAMER, E. ANTL, B. ZOMKOWELL:
Australia-Antikörper bei Klinikpersonal.
Inn. Med. 3, 152 - 155 (1974)

71) C. TREPO, L. VITVITSKI, R. NEURATH, N. HASHIMOTO, R. SCHAEFER, G. NEMOZ, A.M. PRINCE:
Detection of e antigen by immunofluorescence in cytoplasm of hepatocytes of HBsAg carriers.
THE LANCET, February 28, 1976, 486

72) Barbara G. WERNER, Anna P. O'CONNELL, and Jesse SUMMERS:
Association of e antigen with Dane particle DNA in sera from asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Vol. 74, No. 5, 2149-2151, May 1977

73) WOOLF, J.L., WILLIAMS, R.:
Hepatitis B: Wenn das Antigen bleibt.
Selecta 15, 11. April 1977, 1472

74) World Health Organization (WHO): Terminology of hepatitis viruses and antigen.
Weekly Epidemiological Record, 1976, 51, 365 - 366

75) WHO:
Bericht des Experten-Komitees für Virushepatitis der WHO.
Lab. med. 1: XX (1977)

L e b e n s l a u f

Ich, Helmut Fitzinger, wurde am 15. Februar 1953 in Bischofswang, Gemeinde Kolbaupten, als Sohn der Eheleute Anton und Anna Fitzinger, geb. Mayer geboren. Meine Kindheit verbrachte ich mit meinen beiden Brüdern auf dem elterlichen Bauernhof. 1959 wurde ich in die Volksschule Kolbaupten eingeschult, von der ich 1963 auf das humanistische Gymnasium überwechselte. Als Internatsschüler verbrachte ich vier Jahre meiner Gymnasialzeit in Ottobeuren und fünf Jahre in Ettal. Dort legte ich 1972 das Abitur ab. Im Anschluß daran absolvierte ich zwei Semester Volkswirtschaft an der Ludwig-Maximilian-Universität München. Anschließend nahm ich zum Wintersemester 1973/74 an der Medizinischen Universität das Studium der Humanmedizin auf.